

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**IMPORTANCIA DE LA PCR EN LA ALTERACIÓN DEL
METABOLISMO HIDROCARBONADO EN MUJERES GESTANTES**

Tesis presentada por:

KATTY MANRIQUE FRANCO

Para optar el grado de DOCTOR en Medicina

Dirigida por:

Dra. Adela Rovira Loscos

Tutor:

Dr. José Ignacio Lara Capellán

Madrid - 2015

Con todo mi cariño para las personas que hicieron todo en la vida para yo pudiera lograr mis sueños, por darme una mano cuando sentía que el camino se terminaba, por presentarme a Dios y por enseñarme que no hay amor más grande que el los padres hacia sus hijos. A ustedes por siempre, todo mi amor y mi agradecimiento....

Papi y mami.

AGRADECIMIENTOS

No puedo empezar esta parte sin darle primero gracias a Dios. El es tan bueno conmigo y me ha mostrado su amor de diferentes maneras. Me ha dado fuerzas para seguir adelante y también sabiduría para poder terminar este proyecto que parecía imposible.

Gracias a mis padres, Humberto y Olga, por darme educación, aliento y cariño y sobre todo, por el ejemplo de lucha y por enseñarme a seguir adelante aún en los momentos de adversidad. Todo lo que soy se los debo a ellos.

A Miguel, mi esposo, mi compañero y mi amigo. Gracias por ser mi primer ejemplo de que la realización de una tesis es posible.

A Joaquín, mi pequeño hijo, por quedarse dormido cuando tenía que dedicar tiempo a la tesis.

A Emilia, por abrirme las puertas de su casa y por ser mi familia y mi apoyo durante todo el tiempo que viví en España.

A la Dra. Adela Rovira, por su amistad, su paciencia y por confiar en mí. Gracias por que a pesar de sus mil ocupaciones, siempre encontraba tiempo para dedicarlo a mi tesis. Sin todo ello, no hubiera sido posible iniciar este proyecto.

Al Dr. Lara, Leandro y María Angeles por sus enseñanzas y consejos y sobre todo, por sembrar en mí la semilla investigadora y por animarme a continuar con mi proyecto.

A Cristina, Eva e Irene por ayudarme a recolectar los datos necesarios para completar mi estudio.

A las enfermeras encargadas de realizar las pruebas funcionales y a todo el personal del laboratorio del hospital Infanta Elena de Valdemoro. De la misma forma, a Asum, Blanca y Diego, personal del hospital Fundación Jiménez Daz. A todos ellos, gracias por ayudarme con la obtención de las muestras sanguíneas y con el procesamiento de las mismas. Sin su ayuda, no hubiera conseguido nada.

A Ignacio, por explicarme hasta las nociones básicas de la estadística y por responder todas mis dudas. Su ayuda fue fundamental para poder entender mis resultados.

A las pacientes que aceptaron participar en mi estudio. Sin ellas no hubiera sido posible empezar.

A Marta, Directora Médica del Hospital Infanta Elena, por las facilidades brindadas en el hospital para la realización de mi trabajo.

A todo el servicio de Endocrinología de la Fundación Jiménez Díaz – Madrid y del Hospital Infanta Elena – Valdemoro, por su amistad y por enseñarme endocrinología. Todo lo que sé de endocrinología y nutrición, lo aprendí con ustedes.

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	5
INDICE DE FIGURAS.....	8
INDICE DE TABLAS.....	9
INDICE DE GRAFICOS.....	11
INTRODUCCION	12
1. EL EMBARAZO Y LAS ADAPTACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS	12
1.1. <i>Metabolismo de los hidratos de carbono en el embarazo normal.....</i>	<i>12</i>
1.2 <i>Metabolismo lipídico en el embarazo normal.....</i>	<i>14</i>
2. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....	19
2.1 <i>Definición</i>	<i>19</i>
2.2 <i>Fisiopatología.....</i>	<i>20</i>
2.3 <i>Unidad feto-placentaria y DMG.....</i>	<i>22</i>
2.4 <i>Factores de riesgo para el desarrollo de DMG</i>	<i>23</i>
2.5 <i>Complicaciones de la DMG.....</i>	<i>24</i>
3. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2).....	25
3.1 <i>Prevalencia de DM2</i>	<i>25</i>
3.2 <i>Etiología de la DM2.....</i>	<i>25</i>
4. DMG Y SU RELACIÓN CON LA DM2	26
5. MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA DM2 Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)	27
5.1 <i>La Proteína C Reactiva (PCR).....</i>	<i>29</i>
6. DMG: FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	30
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	32
1. HIPOTESIS.....	32
2. OBJETIVO PRINCIPAL	32
3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	32
MATERIALES Y METODOS	34
1. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	34
1.1 <i>Diseño del estudio.....</i>	<i>34</i>
1.2 <i>CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION</i>	<i>35</i>

1.3 Cálculo del tamaño muestral	36
1.4 Población de estudio	37
1.5 Variables clínicas estudiadas	39
2. ANALISIS DE LAS MUESTRAS SANGUINEAS.....	42
2.1 Glucosa	42
2.2 Insulina.....	42
2.3 Colesterol total.....	43
2.4 Colesterol HDL.....	43
2.5 Colesterol LDL	43
2.6 Triglicéridos.....	43
2.7 Índice de resistencia a la insulina.....	44
2.8 Área bajo la curva (AUC).....	44
2.9 Proteína C reactiva (PCR)	44
3. ANALISIS DE DATOS	45
4. COMITÉ ÉTICO	46
5. FINANCIACIÓN	46
RESULTADOS	47
1. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA	47
2. COMPLICACIONES DEL EMBARAZO EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS	48
3. DATOS DEL PARTO EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS	50
3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS TRES GRUPOS	52
EVALUADOS	52
4.MARCADORES DE INFLAMACION SUBCLINICA (PCR) EN LAS GESTANTES SEGÚN EL GRADO DE ALTERACION DE HIDRATOS DE CARBONO.....	55
4.1 Relación entre la PCR y el tratamiento con insulina en la gestante con DMG	58
5. CORRELACIONES DE LA PCR CON LOS DATOS ANTROPOMETRICOS Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES GESTANTES, ASI COMO CON EL PESO DEL RECIEN NACIDO.....	60
5.1 Regresiones lineales para PCR	65
5.2 Regresión lineal multivariable.....	66
5.3 Regresión lineal múltiple para PCR considerando las alteraciones de los hidratos de carbono.....	68
6.CORRELACIONES DEL IMC CON LA EDAD Y CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES GESTANTES.	69

7. VALORACION POSTPARTO DE LAS MUJERES QUE TUVIERON DMG	74
7.1 Características antropométricas, perfil lipídico y marcadores de inflamación subclínica.....	75
7.2 Correlación de la PCR con los factores de riesgo cardiovascular.	76
7.3 Hiperglucemia vs normoglucemia en el postparto.	77
7.4 Alguna variable permite predecir la hiperglucemia tras una DMG?.....	81
DISCUSION.....	83
1. COMPLICACIONES DEL EMBARAZO Y COMPLICACIONES PERINATALES	84
2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA GESTANTE CON DMG.....	88
3. MARCADORES DE INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA EN LA GESTANTE CON DMG	89
4.CONTROL POSTPARTO	91
CONCLUSIONES.....	96
ABREVIATURAS.....	97
BIBLIOGRAFIA.....	99
ANEXO 1	112
ANEXO 2	113

INDICE DE FIGURAS

FIGURA Nº 1. CAMBIOS ATEROGÉNICOS DURANTE EL EMBARAZO	16
FIGURA Nº 2. MODELO HIPOTÉTICO DEL SIGNIFICADO FISIOPATOLÓGICO DE LA LEPTINA Y ADIPONECTINA EN LA DMG ⁽¹⁵⁾	17
FIGURA Nº 3. LA CASCADA INFLAMATORIA	29

INDICE DE TABLAS

TABLA Nº 1: CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	48
TABLA Nº 2: DATOS DEL PARTO Y DEL RN EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ALTERACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DURANTE EL EMBARAZO	50
TABLA Nº 3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (TENSION ARTERIAL, PERFIL LIPÍDICO E INDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA) EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ALTERACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DURANTE EL EMBARAZO.....	53
TABLA Nº 4. COMPARACIONES DOS A DOS SEGÚN EL GRADO DE ALTERACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.	54
TABLA Nº 5. VALORES DE PCR EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO.	56
TABLA Nº 6. RELACIÓN ENTRE LA PCR Y LA PRESENCIA DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO DURANTE EL EMBARAZO.....	56
TABLA Nº 7. COMPARACIONES DOS A DOS DE LA PCR PARA CADA GRUPO DE ALTERACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.....	57
TABLA Nº 8. RELACIÓN ENTRE LA PCR Y EL TRATAMIENTO EN LA GESTANTE CON DMG.....	59
TABLA Nº 9. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON PARA LA PCR Y LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	60
TABLA Nº 10. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON PARA LA PCR Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	61
TABLA Nº 11. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON PARA LA PCR Y LA GLUCEMIA BASAL, EL AUC Y EL HOMA.....	61
TABLA Nº 12. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON PARA LA PCR Y EL PESO DEL RN Y EL Z SCORE DEL PESO.	61
TABLA Nº 13. MODELOS UNIVARIABLES DE REGRESIÓN LINEAL	66
TABLA Nº 14. MODELOS DE REGRESIÓN MULTIVARIABLE	67
TABLA Nº 15. REGRESIÓN MULTIVARIABLE.....	67
TABLA Nº 16. REGRESIÓN LINEAL UNIVARIABLE PARA PCR Y DMG.	68
TABLA Nº 17. MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIABLE.....	69
TABLA Nº 18. CORRELACIONES ENTRE EL IMC Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	70
TABLA Nº 19. TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LAS GESTANTES CON DMG: AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DMG Y 4 MESES DESPUÉS DEL PARTO.....	75
TABLA Nº 20. TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS GESTANTES CON DMG DURANTE EL EMBARAZO Y 4 MESES DESPUÉS DEL PARTO.	76
TABLA Nº 21. TABLA COMPARATIVA DE INSULINA, HOMA Y PCR EN EL GRUPO DE GESTANTES CON DMG DURANTE EL EMBARAZO Y 4 MESES DESPUÉS DEL PARTO.	76
TABLA Nº 22. CORRELACIÓN DE PCR CON VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	77
TABLA Nº 23. TABLA QUE COMPARA LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y EL PERFIL LIPÍDICO EN LAS MUJERES CON NORMOGLUCEMIA VS LAS MUJERES QUE MANTUVIERON LA HIPERGLUCEMIA EN EL CONTROL POSTPARTO.	78

TABLA Nº 24. TABLA COMPARATIVA DE INSULINA, HOMA Y PCR ENTRE LAS MUJERES QUE TUVIERON NORMOGLUCEMIA VS LAS QUE PRESENTARON HIPERGLUCEMIA.....	78
TABLA Nº 25. COMPARACIONES CON PRUEBA PARAMÉTRICA DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS (<i>T</i> DE STUDENT).....	79
TABLA Nº 26. COMPARACIONES CON PRUEBA NO PARAMÉTRICA (WILCOXON)	80
TABLA Nº 27. COMPARACIONES CON PRUEBA PARAMÉTRICA (<i>T</i> DE STUDENT)	81
TABLA Nº 28. COMPARACIONES CON PRUEBA NO PARAMÉTRICA (WILCOXON)	81
TABLA Nº 29. ALGUNA VARIABLE PREDICE LA APARICIÓN DE DM2 TRAS EL PARTO?	82
TABLA Nº 30. ALGUNA VARIABLE PREDICE LA APARICIÓN DE DM2 TRAS EL PARTO?	82

INDICE DE GRAFICOS

GRÁFICO Nº 1: COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO SEGÚN EL GRADO DE ALTERACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.	49
GRÁFICO Nº 2: TIPO DE CIMPLOCACIONES DEL RN EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO EN LA GESTANTE (PRUEBA DE FISHER VALOR $P < 0.0276$).....	51
GRÁFICO Nº 3. RELACIÓN ENTRE MACROSOMÍA FETAL Y EL GRADO DE ALTERACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LA GESTANTE.	52
GRÁFICO Nº 4. GRÁFICO DE CAJA PARA EL AUC SEGÚN EL GRADO DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO.....	54
GRÁFICO Nº 5. GRÁFICO DE CAJA PARA HOMA SEGÚN EL GRADO DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO.....	55
GRÁFICO Nº 6. DIAGRAMA DE CAJAS QUE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE LA PCR Y LA PRESENCIA O NO DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO DURANTE EL EMBARAZO.	57
GRÁFICO Nº 7. GRÁFICO DE CAJA PARA PCR SEGUÚN EL GRADO DE ALTERACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO EN LA GESTANTE.....	58
GRÁFICO Nº 8. DIAGRAMA DE CAJA QUE DESCRIBE LA RELACIÓN ENTRE LA PCR EN LAS GESTANTES CON DMG SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO (INSULINA O DIETA).....	59
GRÁFICO Nº 9. GRÁFICO DE DISPERSIÓN QUE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE EL LOGARITMO DE LA PCR (EJE Y) Y LA VARIABLE EVALUADA (IMC, GANANCIA DE PESO HASTA LA SOG Y GANANCIA DE PESO TOTAL) EN EL EJE X.	62
GRÁFICO Nº 10. GRÁFICO DE DISPERSIÓN QUE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE EL LOGARITMO DE LA PCR (EJE Y) Y LA VARIABLE (COLESTEROL TOTAL, TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL HDL Y COLESTEROL LDL) EN EL EJE X.	63
GRÁFICO Nº 12. GRÁFICO DE DISPERSIÓN QUE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE EL LOGARITMO DE LA PCR (EJE Y) Y LA VARIABLE (PESO DEL RN Y Z SCORE DEL PESO) EN EL EJE X.	65
GRÁFICO Nº 13. CUADROS DE DISPERSIÓN QUE MUESTRA A RELACIÓN ENTRE EL IMC Y LA EDAD, TAS Y TAD AL MOMENTO DE REALIZAR LA SOG., LA TAS Y TAD AL FINAL DEL EMBARAZO, LA GLUCEMIA BASAL DE LA SOG, AUC, EL COLESTEROL TOTAL, LDL, HDL, TRIGLICÉRIDOS, HOMA Y PCR (LOGARITMO DE PCR).	71

INTRODUCCION

1. El embarazo y las adaptaciones metabólicas asociadas

El embarazo se caracteriza por una serie de cambios anatómicos y fisiológicos que se inician justo después de la concepción y que se mantienen hasta el momento del parto. Estos cambios ocurren con el objetivo de mantener, de forma adecuada, el desarrollo intrauterino del feto y de asegurar una nutrición materna correcta. Todas estas adaptaciones están influenciadas por las hormonas placentarias las cuales regulan el metabolismo de la glucosa y de los lípidos asegurando el aporte constante de nutrientes y energía al feto⁽¹⁾⁽²⁾.

Las adaptaciones metabólicas que ocurren durante el embarazo son más importantes en el último trimestre cuando el crecimiento fetal es más acusado y por lo tanto la demanda de nutrientes es mayor. Es importante tener en cuenta que un porcentaje de la ganancia del peso materno es debido a estos cambios metabólicos que llevan al depósito de grasa, proteínas y agua en el medio intracelular. La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina son esenciales para regular la proliferación celular, el crecimiento de los tejidos, la diferenciación celular y el metabolismo energético.

1.1. Metabolismo de los hidratos de carbono en el embarazo normal.

Como durante el embarazo existe una gran demanda de nutrientes por parte del feto y de la placenta, la respuesta materna se caracteriza por un cambio de la utilización de hidratos de carbono por la utilización de lípidos como fuente de energía. Este cambio en el metabolismo es posible gracias al desarrollo de resistencia a la insulina y al aumento de hormonas lipolíticas. Todas estas adaptaciones se asocian con fluctuaciones en las concentraciones de glucosa e insulina, debido a que la madre oscila entre estados de alimentación y de ayuno. En la madre, el ayuno se podría considerar como un estado de “inanición acelerada” en la que se utilizan fuentes de energía alternativas que están disponibles para ser utilizadas por la madre mientras que la glucosa se reserva para

el feto. Por ejemplo, tras una noche de ayuno, las concentraciones capilares de glucosa sanguínea disminuyen⁽¹⁾ mientras que aumentan los valores de cuerpos cetónicos y de ácidos grasos libres en el plasma⁽²⁾.

1.1.1 Aumento de la secreción de insulina e insulinoresistencia

En las primeras semanas del embarazo, la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la producción hepática de glucosa son similares a los encontrados en la etapa pregestacional. Según progresa el embarazo, existe un aumento de la secreción de insulina basal y postprandial y sólo un leve deterioro en la tolerancia a la glucosa estableciéndose un estado de insulinoresistencia y un deterioro de la acción de la insulina en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. Catalano *et al*⁽³⁾, mediante estudios utilizando la técnica del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, han descrito una reducción del 47% de la sensibilidad a la insulina en mujeres obesas gestantes y del 56% en mujeres gestantes con peso normal en el tercer trimestre del embarazo. Según otros estudios, con la progresión del embarazo la sensibilidad a la insulina disminuye hasta en un 60-80%⁽⁴⁾. Así, a medida que progresa el embarazo se observa un aumento progresivo en las concentraciones de insulina basal y postprandial de tal manera que en el tercer trimestre, las concentraciones totales de insulina pueden duplicar los valores observados en el primer trimestre normalizándose tras el parto. En las últimas semanas del embarazo, la primera y la segunda fase de la secreción de insulina llegan a aumentar hasta 3-3.5 veces su valor pregestacional⁽¹⁾. Para ello, la célula β pancreática se somete a diversos cambios funcionales que incluyen el aumento de la síntesis y secreción de insulina, proliferación acelerada de las células β y aumento del volumen del islote⁽¹⁾⁽⁴⁾.

1.1.2 Cambios en las concentraciones de glucosa plasmática

La homeostasis materna de la glucosa es muy diferente de la que ocurre en la mujer no gestante. En la gestante, se ha descrito hiperglucemia transitoria después de las comidas debido al aumento de la insulinoresistencia e hipoglucemia transitoria nocturna y entre las comidas secundaria al consumo de glucosa por parte del feto. Al inicio del

embarazo, la glucemia basal, las concentraciones de insulina y la producción hepática de glucosa son similares a las que se presentan en la mujer no gestante. En el tercer trimestre, las concentraciones de glucosa basal disminuyen, siendo 10-15mg/dl menores que en la no gestante, los valores de glucemia postprandial son más elevados y el pico de glucosa es más prolongado⁽⁵⁾. Hernández *et al*, con el objetivo de describir el perfil glucémico en una gestante durante las 24 horas, realizó una revisión de doce estudios que incluían un total de 255 gestantes no diabéticas, la mayoría de ellas no obesas y que estaban en el último trimestre del embarazo. En su revisión, Hernández concluyó que los valores medios de glucosa en las gestantes en ayunas fue de 71 ± 8 mg/dL, en la primera hora postprandial de 109 ± 13 mg/dL y a las 2 horas postprandial de 99 ± 10 mg/dL. La media de glucosa en las 24 horas fue de 88 ± 10 mg/dL⁽⁶⁾.

Las demandas de glucosa por la placenta y el feto son considerables y se ha calculado que en el tercer trimestre se requieren aproximadamente 150g de glucosa al día de glucosa⁽⁷⁾. Para cubrir estas necesidades, la producción hepática de glucosa se incrementa en un 16-30%, existe un aumento de la neoglucogénesis y disminuye la sensibilidad periférica a la insulina⁽⁸⁾. En las fases de ayuno de la gestante, las reservas de glucógeno se agotan rápidamente debido a una gran demanda de glucosa por parte de la unidad feto-placentaria por lo que existe un cambio del metabolismo de carbohidratos al metabolismo lipídico en aproximadamente 12 horas con el objetivo de aumentar la lipólisis y la producción de cetonas⁽⁷⁾.

1.2 Metabolismo lipídico en el embarazo normal

Los cambios en el metabolismo lipídico en la gestante van a modificar las concentraciones de triglicéridos, ácidos grasos, colesterol y fosfolípidos. Tras un descenso en las primeras 8 semanas de embarazo, se observa un incremento en los valores séricos de triglicéridos, colesterol, ácidos grasos, lipoproteínas y fosfolípidos. Las concentraciones séricas de

estrógenos y la resistencia a la insulina son los responsables de la hipertrigliceridemia. El colesterol es utilizado por la placenta para la esteroideogénesis mientras que los ácidos grasos para la formación de las membranas celulares⁽¹⁾.

Los cambios en las concentraciones del colesterol total solo reflejan los cambios en las fracciones de las lipoproteínas; así el HDL-colesterol (High Density Lipoprotein) aumenta en la semana 12 del embarazo en respuesta al aumento de estrógenos y permanece así hasta finales de la gestación⁽⁹⁾. Las concentraciones de LDL-colesterol (Low Density Lipoprotein) y colesterol total disminuyen al inicio del embarazo para aumentar a partir del segundo trimestre. El VLDL (Very Low-density Lipoprotein) y los triglicéridos disminuyen en las primeras 8 semanas del embarazo y luego aumentan de forma continua hasta el final del mismo. Las apolipoproteínas A-I, A-II y B también aumentan durante esta etapa del embarazo⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. En la segunda mitad del embarazo, el aclaramiento del VLDL disminuye debido a que existe una menor actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) en el hígado y en el tejido adiposo y un aumento de la actividad en la placenta. (Figura N° 1)

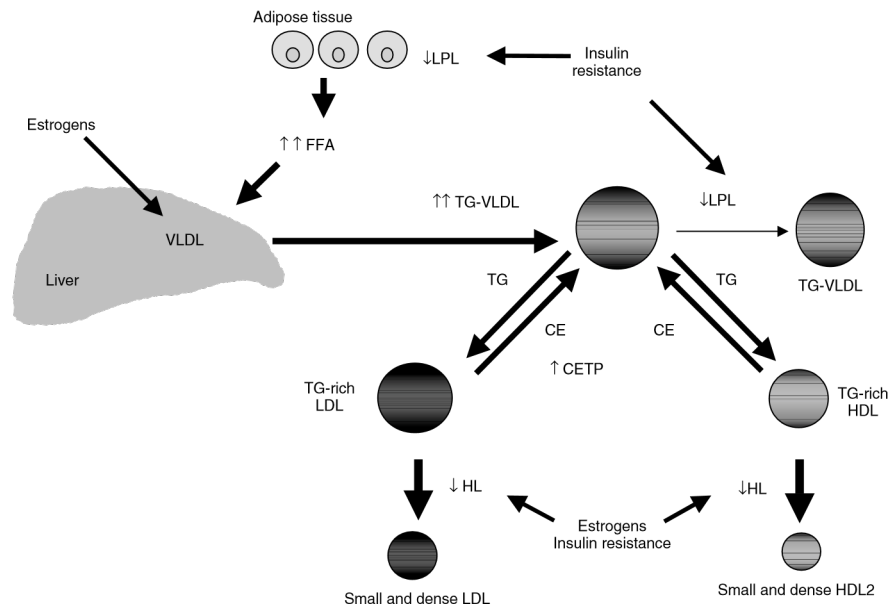


Figura Nº 1. Cambios aterogénicos durante el embarazo

El embarazo se caracteriza por cambios aterogénicos en el perfil lipídico incrementando las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG-VLDL) y los LDL pequeños y densos. Las elevadas concentraciones de VLDL-triglicéridos implica una transferencia acelerada de los triglicéridos hacia LDL con el intercambio de colesterol por la proteína transportadora de éster de colesterol (CETP). El aclaramiento de los LDL-triglicéridos por la lipasa hepática (HL) incluso cuando la actividad de esta enzima es baja como ocurre durante el embarazo es responsable del cambio de las subclases de LDL hacia una clase densa y pequeña⁽⁴⁾.

Durante la ingesta de alimentos, las concentraciones de la LPL hepática son bajas pero en las fases de ayuno estos valores aumentan incrementando así la producción de ácidos grasos y cuerpos cetónicos para que puedan ser utilizados como fuente de energía por el feto. Estos cambios en el metabolismo lipídico promueven la acumulación materna de depósitos de grasa en la primera mitad del embarazo gracias a la acción de los estrógenos, progesterona y de insulina los cuales favorecen el depósito de lípidos y la inhibición de la lipólisis⁽¹⁾⁽¹²⁾.

A finales del embarazo, la LPL hepática promueve la lipólisis y la movilización de grasas aumentando las concentraciones séricas de ácidos grasos libres y glicerol. Este paso de la fase anabólica a la catabólica promueve la utilización de los lípidos como fuente de energía materna preservando la glucosa y los aminoácidos para el feto y minimizando el catabolismo protéico. Durante las fases de ayuno, el metabolismo materno se desvía hacia la oxidación de ácidos grasos con la formación de cuerpos cetónicos y la disminución de glucosa plasmática, insulina y alanina y el aumento concomitante de los ácidos grasos y del β -hidroxibutirato⁽¹³⁾.

La leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo y por la placenta tiene un rol fundamental en el metabolismo de las grasas. En el embarazo, existe un aumento significativo en las concentraciones maternas de leptina con un pico máximo en el segundo trimestre y permaneciendo estable hasta el parto. Los niveles de leptina han sido relacionados con las patologías propias del embarazo como la diabetes gestacional, preeclampsia y retardo de crecimiento intrauterino. Sin embargo, las funciones de la leptina en la gestante, el feto y en la placenta no han sido determinados pero diversos estudios sugieren que modula la resistencia a la insulina⁽¹⁴⁾. (Ver figura N° 2)

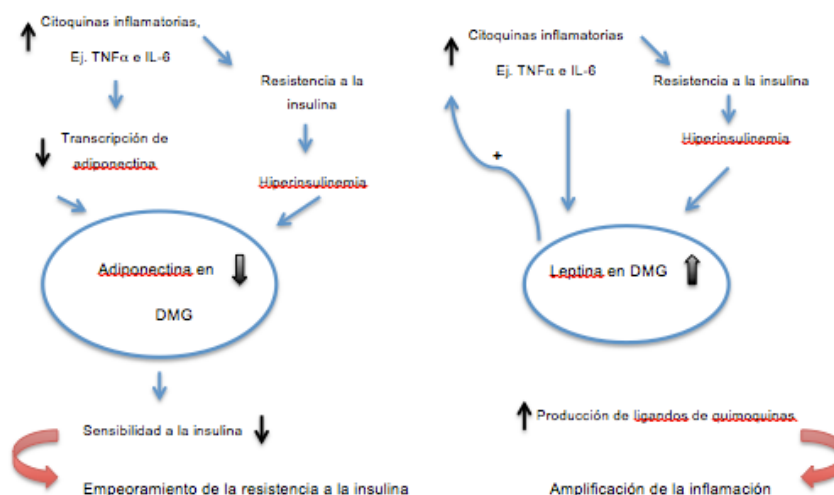


Figura N° 2. Modelo hipotético del significado fisiopatológico de la leptina y adiponectina en la DMG⁽¹⁵⁾

La adiponectina es una proteína producida por la madre y por el tejido materno fetal y cumple un rol importante en regular el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en los tejidos sensibles a la insulina y en desarrollo de diabetes gestacional. Las concentraciones de adiponectina materna disminuyen a lo largo del embarazo alcanzando las concentraciones más bajas en el tercer trimestre⁽¹⁶⁾. Figura N° 2.

En resumen, el aumento de la sensibilidad a la insulina en los primeros meses del embarazo lleva a aumentar el depósito graso materno el cual se mantendrá como reserva de energía. En fases más avanzadas del embarazo, la insulinoresistencia y la relativa hipoglucemia en la gestante aumentan la lipólisis lo cual permite a la madre utilizar los depósitos grasos como fuente de energía (ácidos grasos libres, triglicéridos y cuerpos cetónicos), preservar toda la glucosa disponible y los aminoácidos (especialmente alanina) para el feto y minimizar el catabolismo protéico. La placenta transfiere glucosa, aminoácidos y cuerpos cetónicos al feto pero es impermeable a moléculas lipídicas de gran tamaño. De esta manera, la placenta afecta el metabolismo energético materno-fetal de 2 formas importantes: por la producción de hormonas placentarias que modifican el metabolismo materno de hidratos de carbono y de lípidos y controlando el paso transplacentario de glucosa, lípidos y proteínas.

No se conocen los mecanismos exactos por los que estos cambios ocurren, pero probablemente sean secundarios a las adaptaciones hormonales que se presentan durante el embarazo. Se han descrito alteraciones en la respuesta de la célula β -pancreática a la hiperglucemia que ocurren en paralelo con el crecimiento de la unidad feto-placentaria y con la producción de hormonas como los estrógenos, la progesterona, el lactógeno placentario humano (LPH), cortisol, glucagón, prolactina y hormona de crecimiento. Además de los efectos hiperglucémicos de estas hormonas se han descrito también alteraciones a nivel de receptores. En animales de experimentación, la expresión del IRS-1 (Insulin Receptor Substrate tipo 1) en el músculo esquelético y en el tejido adiposo está disminuida durante la gestación. Friedman *et al*⁽¹⁷⁾ realizaron un estudio para evaluar la expresión del receptor IRS-1 en las fibras del músculo esquelético en mujeres obesas gestantes con y sin DMG y las

comparó con un grupo control (mujeres obesas no gestantes). En su trabajo concluyó que las mujeres gestantes con DMG presentan una menor expresión del receptor IRS-1 y un defecto en la fosforilación tirosina de la subunidad beta del receptor de insulina. Otros estudios han demostrado que durante el embarazo la fosforilación tirosina del IRS-1 está disminuida en el hígado y en músculo esquelético respecto a la etapa pregestacional: 28% menos en el embarazo normal y 41% menos en la gestante con DMG⁽⁴⁾. En etapas finales del embarazo se ha descrito una disminución de la expresión del GLUT-4 en el tejido adiposo y en el músculo esquelético en gestantes con DMG. Por otro lado, existe una menor actividad tirosina-kinasa (30-40% menos) del receptor de insulina en el músculo esquelético de gestantes obesas con y sin DMG⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

En los últimos años, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) secretado por la placenta, ha sido implicado como un mediador importante en el metabolismo de los hidratos de carbono. A pesar de que la placenta secreta TNF- α , más del 90% del TNF- α circulante es de origen materno. El 94% del TNF- α se libera a la circulación materna y un 6% a circulación fetal. El TNF- α favorece la fosforilación de la serina y treonina del IRS-1 alterando la cascada de señalización de insulina en el tejido adiposo y en el músculo esquelético disminuyendo la sensibilidad a la insulina⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

2. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

2.1 Definición

La intolerancia a los hidratos de carbono de gravedad variable que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo se conoce como diabetes mellitus gestacional (DMG). Según los criterios de Carpenter y Coustan, la prevalencia de la DMG varía entre 5-10% de la población pero algunos datos muestran que esta prevalencia puede llegar hasta el 15% según la población estudiada. En los últimos años y debido al incremento de la prevalencia de obesidad, a los cambios en los estilos de vida (mayor sedentarismo) y la mayor edad de la mujer gestante, la prevalencia de DMG ha aumentado⁽²²⁾⁽²³⁾. Así, en España la prevalencia de DMG era de 4.5% en el año 1989 y en 1992 era de 10.7%⁽²⁴⁾. En el

2005, el estudio multicéntrico realizado en 16 hospitales españoles describió una prevalencia de 8.8% al aplicar los criterios del National Diabetes Data Group y del 11.6% considerando los criterios de Carpenter y Coustan⁽²⁵⁾. Recientemente y tras el estudio The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) se han propuesto nuevos criterios el diagnóstico de DMG⁽²⁶⁾. Duran A *et al*⁽²⁷⁾ en su trabajo realizado entre abril 2011 y marzo 2013 encontró que la prevalencia de DMG era de 10.6% según los criterios de Carpenter y Coustan mientras que aplicando los criterios del estudio HAPO esta prevalencia aumenta hasta 35.5%.

La DMG se acompaña de alteraciones en las concentraciones séricas de aminoácidos, glucosa y lípidos tanto en la fase de ayuno como en el periodo postprandial. Estos cambios incluyen un aumento de hasta 3 veces las concentraciones de triglicéridos durante el tercer trimestre además de la elevación de los ácidos grasos en el plasma, retraso en el aclaramiento de los ácidos grasos y elevación de los aminoácidos de cadena ramificada⁽²⁸⁾.

2.2 Fisiopatología

La DMG se caracteriza porque los niveles de insulina no son suficientes para mantener las concentraciones de glucemia dentro de los valores de la normalidad⁽²⁹⁾.

Durante muchos años se ha considerado que el embarazo induce un estado de insulinoresistencia el cual desenmascara defectos de la célula β pancreática y ésta sería la base de la DMG. Diversos estudios han demostrado que la alteración en las células β pancreáticas es crónica y está presente desde antes del embarazo. Las causas por las que la secreción de insulina no es la adecuada durante el embarazo se pueden agrupar en tres: 1) disfunción autoinmune de la célula β , 2) alteraciones genéticas que llevan a una alteración de la secreción de insulina y 3) disfunción de la célula β asociada a resistencia a la insulina⁽²²⁾.

2.2.1 Disfunción autoinmune de la célula beta pancreática

Un pequeño grupo de mujeres que desarrollan DMG presentan disfunción de la célula β pancreática de causa autoinmune. Se ha descrito una

incidencia de 1.6% de la presencia de anticuerpos anti-islotos, anticuerpos contra el GAD-65 (glutamic acid decarboxilasa), anticuerpos anti-tirosin fosfatasa y anti-insulina en mujeres con DMG⁽³⁰⁾. La frecuencia de estos anticuerpos tiende a ser paralela a la frecuencia de diabetes tipo 1 en ciertos grupos étnicos así como la presencia de alelos HLA específicos (DR3 y DR4)⁽³¹⁾. Las mujeres que presentan este tipo de DMG, comparten características clínicas y son clásicamente consideradas de bajo riesgo para el desarrollo de DMG (delgadas, raza caucásica) por lo que la DMG autoinmune debe ser sospechada en este tipo de pacientes.

2.2.2 Alteraciones genéticas

Las formas monogénicas de la diabetes como la diabetes tipo MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young) y la diabetes mitocondrial (de herencia materna) parecen contribuir en un bajo porcentaje (menos del 5% de los casos) a la aparición de DMG. Las pacientes con este tipo de diabetes no presentan evidencia clínica de resistencia a la insulina. La sospecha clínica se basa en la ausencia de esta resistencia así como en los antecedentes familiares. Se suele detectar en gestantes jóvenes que presentan glucemia basal alterada en las analíticas de rutina que se realizan durante el embarazo⁽³²⁾.

2.2.3 Resistencia a la insulina y DMG

La resistencia a la insulina que presentan las gestantes con DMG es mucho más acusada que la que presentan las gestantes sin DMG y la menor sensibilidad a la insulina probablemente esté presente desde antes del embarazo y persista después del parto. Según Di Cianni *et al*⁽⁴⁾ las mujeres con antecedentes de DMG tienen una menor sensibilidad a la insulina tanto en condiciones basales como tras la administración oral de glucosa si se compara con mujeres sin antecedentes de DMG.

En las mujeres que desarrollan DMG existen 2 formas de insulinoresistencia. La primera es la insulinoresistencia fisiológica que aparece en la segunda mitad del embarazo y es secundaria a la acción de las hormonas propias del embarazo como el LPH, la hormona de crecimiento placentario, la prolactina y el TNF- α ⁽²²⁾⁽²⁹⁾.

La segunda forma de insulinoresistencia es una forma más crónica y que probablemente se encuentra presente desde antes del embarazo, se exacerba por los cambios fisiológicos de la gestación y es similar a la que se observa en la diabetes tipo 2. Se caracteriza por el deterioro de la acción de la insulina debido a alteraciones a nivel post-receptor que modifican el transporte de la glucosa y el metabolismo intracelular en los tejidos sensibles a la insulina. El grado de insulinoresistencia parece estar influenciado por la obesidad y la herencia genética. Así; en mujeres obesas (IMC >30), la incidencia de DMG es 1.4-20 veces más que en mujeres con peso normal y se ha demostrado una alta prevalencia de DMG en ciertos grupos étnicos quienes también presentan mayor incidencia de diabetes tipo 2. La mayoría de las mujeres con DMG tienen una combinación de la resistencia a la insulina crónica y adquirida y por lo tanto, son más insulinoresistentes que las mujeres que no presentan DMG. Con el paso de los años, existe un deterioro progresivo de la célula β -pancreática secundario a la resistencia crónica lo que lleva a una disminución de la secreción de la insulina con la aparición de hiperglucemia progresiva y finalmente, diabetes tipo 2⁽³³⁾.

2.3 Unidad feto-placentaria y DMG

La placenta es una estructura que permite la relación entre la madre y el feto y cumple funciones endocrino-metabólicas y es la responsable de la nutrición fetal. La placenta produce hormonas como la progesterona, estrógenos, gonadotropina coriónica, LPH, ACTH, TSH, inhibinas, leptina, neuropéptidos, factores de crecimiento y diversas citoquinas como el TNF- α ⁽³⁴⁾. La glucosa atraviesa la placenta mediante un mecanismo de difusión facilitada a través de transportadores no insulino-dependientes (GLUT-1, GLUT-3) y una pequeña parte se transforma en glucógeno en la placenta⁽³⁵⁾. Estudios *in vitro* en placentas humanas han demostrado que el transporte de glucosa así como su metabolismo es normal en mujeres con DMG a pesar del aumento de flujo de glucosa de la madre al feto por un aumento en las concentraciones sanguíneas de glucosa en el lado materno. La glucosa, principal fuente de energía de los tejidos feto-placentarios, es cuantitativamente el sustrato más importante que atraviesa la placenta. Si los requerimientos fetales no pueden ser compensados debido a una hipoglucemia materna o por insuficiencia

placentaria, el feto puede utilizar vías alternativas como los cuerpos cetónicos derivados de la β -oxidación de los ácidos grasos. La insulina no cruza la placenta y la producción de insulina fetal se inicia pronto y es estimulada por las concentraciones de glucosa y por los picos de hiperglucemia. La insulina producida en el feto es un importante factor de crecimiento fetal⁽⁷⁾.

El aumento de la expresión y de la producción de leptina y de citoquinas como el TNF- α y la interleuquina 6 (IL-6) en la placenta en mujeres con DMG podrían ser relevantes para el desarrollo de resistencia a la insulina en los embarazos complicados con DMG. Se ha demostrado que la insulina proveniente del feto puede modificar la expresión de los genes placentarios, el depósito de glucógeno y la expansión vascular. Estos hallazgos revelan un importante rol del feto en regular la función placentaria pero no indican si las influencias fetales exageran o mitigan el impacto de la DMG en el desarrollo fetal.

Durante el embarazo, las gestantes con DMG tienen valores más elevados de triglicéridos pero más bajos de LDL-colesterol que las gestantes con embarazo normal. Por el contrario, el colesterol total, HDL-colesterol y las apolipoproteínas son similares entre estos dos grupos. Los ácidos grasos que derivan de los triglicéridos maternos atraviesan la placenta y pueden contribuir a la macrosomía fetal.

2.4 Factores de riesgo para el desarrollo de DMG

Se han descrito varios factores que incrementan el riesgo de presentar DMG. Ramos-Leví AM *et al*⁽³⁶⁾ realizó un análisis mediante un modelo estadístico para predecir el riesgo de DMG mediante la identificación de factores modificables en una población de 2194 mujeres residentes en España. En su trabajo encontró que las tuvieron menor riesgo de DMG fueron las mujeres que realizaban mayor actividad física (al menos 30 minutos de caminar rápido al día y practicar deporte al menos 2 días a la semana) y seguían ciertos hábitos como consumir galletas menos de 4 veces por semana, menos de 6 raciones a la semana de carne roja y procesada y beber menos de 4 veces a la semana bebidas y zumos

azucarados. Pérez-Ferré N⁽³⁶⁾ describió que la prevalencia de DMG se incrementa con la edad materna, el IMC pregestacional y la multiparidad. Por otra parte, la raza/etnicidad y la historia familiar de DM2 también se consideran como factores de riesgo no modificables para la aparición de DMG. Sin embargo, una gran proporción de mujeres que presentan DMG no tienen antecedentes familiares de diabetes tipo 2 ni de intolerancia a los hidratos de carbono lo que sugiere que la herencia de la DMG se caracteriza por ser una herencia poligénica y con influencias del medio ambiente más que una herencia autosómica dominante con alta penetrancia.

2.5 Complicaciones de la DMG

La DMG ha sido asociada con el aumento del número de complicaciones del embarazo y con mayor riesgo de enfermedades a largo plazo tanto para la madre como para el bebé. La DMG aumenta el riesgo de macrosomía y ésta a su vez, aumenta el riesgo de distocia de hombros, lesiones del plexo braquial y fractura clavicular. Entre las complicaciones maternas a corto plazo se encuentran la hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, infecciones del tracto urinario, pielonefritis y polihidramnios, lo que a su vez aumenta el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta. También está aumentado el riesgo de prematuridad y malformaciones congénitas. Las complicaciones del recién nacido a corto plazo, incluyen la hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, síndrome de distress respiratorio y policitemia. A largo plazo, la madre aumenta el riesgo de presentar DM2 y este riesgo es independiente de la presencia de obesidad o de la historia familiar de diabetes. En los últimos años, la DMG también se ha asociado con el aumento de riesgo cardiovascular. Además, el hijo de la madre con DMG, tiene aumentado el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 e hiperlipemia. Si el recién nacido es mujer, la exposición *in utero* a la hiperglucemia aumenta el riesgo de desarrollar DMG en sus respectivos embarazos⁽³⁷⁾.

3. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

3.1 Prevalencia de DM2

La DM2 es una de las enfermedades crónicas más comunes. El número de personas con DM2 se ha duplicado en los últimos 30 años y se estima que la prevalencia global de diabetes oscila entre 285-347 millones de personas y se especula que para el año 2030, la diabetes puede llegar a afectar a 552 millones de personas. La mayor prevalencia de esta enfermedad se debe a los cambios en los estilos de vida con una menor actividad física y aumento de la obesidad⁽³⁸⁾.

La incidencia de diabetes también ha aumentado en mujeres en edad reproductiva; sólo en Estados Unidos, la tasa de diabetes ha aumentado en 70% en la última década entre mujeres en edades comprendidas entre 30-39 años. Se estima que 12.6 millones de mujeres tienen diabetes y de estas, 90% tiene diabetes tipo 2⁽³⁹⁾.

3.2 Etiología de la DM2

La DM2 se caracteriza por la disminución progresiva de la captación de glucosa mediada por la insulina. Las altas concentraciones de glucosa inducen la hipertrofia e hiperplasia de las células β pancreáticas con el incremento de la secreción de insulina. Cuando la célula β no es capaz de compensar las necesidades de insulina aparece la hiperglucemia que a su vez, induce glucotoxicidad favoreciendo la apoptosis de la célula β . Finalmente, las concentraciones de insulina no son capaces de mantener los valores de glucemia dentro de los valores normales, apareciendo la diabetes. En los últimos años, se ha descrito que la inflamación subclínica está muy implicada en la patogénesis de la DM2. Diversos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), el amiloide sérico A, citoquinas proinflamatorias y quimoquinas se encuentran elevadas en las personas con DM2⁽³⁹⁾. Las quimoquinas promueven el reclutamiento de los macrófagos y junto con las células T y los mastocitos establecen una inflamación crónica que favorece la activación de los genes de los factores de transcripción como la familia NF- κ B (Nuclear factor κ B).

El NF- κ B es un factor de transcripción que juega un rol importante en varias vías de señalización inflamatoria. Controla varias citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α) y moléculas de adhesión: ICAM (soluble intercelular adhesión molecule), VCAM (soluble vascular adhesión molecule) y E-selectina⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾. Cuando hay una menor expresión de este factor de transcripción, se modifica la expresión de genes proinflamatorios y proaterogénicos⁽⁴²⁾. Las citoquinas secretadas por los macrófagos activan la secreción de sustancias inflamatorias, específicamente la IL-6, PCR y el activador del plasminógeno 1 (PAI-1) los cuales alteran el metabolismo, producen hiperglucemia, resistencia a la insulina y finalmente DM2.

4. DMG y su relación con la DM2

La DM2 y la DMG comparten factores de riesgo y mecanismos patológicos para su desarrollo. La DMG, una forma de hiperglucemia que se presenta durante el embarazo, se considera un factor de riesgo para la aparición de DM2.

Varios estudios sugieren que las mujeres que presentan DMG tienen un mayor riesgo (17-63%) de presentar DM2 entre 10-20 años después del embarazo⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾. Di Ciani *et al*⁽⁴⁾ demostró que mujeres con antecedente de DMG presentaban 2 años después del parto, alteración de la sensibilidad a la insulina e incremento de la resistencia a la insulina si se comparaban con mujeres con glucemia normal durante el embarazo. Sin embargo, la DM2 es una enfermedad de etiología heterogénea y la DMG es solo uno de los factores de riesgo. En la DMG y la DM2 la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono aparece cuando la secreción de la célula β no es suficiente para compensar la resistencia a la insulina. Por ello, se considera que la DMG representa un estadio inicial de la historia natural de la DM2. Un metanálisis realizado por Bellamy *et al*⁽⁴⁴⁾ concluyó que las mujeres que tienen antecedentes de DMG tienen un riesgo aumentado de 7.4 veces de desarrollar DM2 en el futuro comparado con mujeres sin este antecedente. El tiempo que transcurre entre la DMG y la aparición de diabetes tipo 2 se acorta con el número de embarazos. Según Peters *et al*⁽⁴⁵⁾ un segundo embarazo aumenta 3 veces el desarrollo de diabetes tipo 2 en mujeres con antecedente de DMG, sugiriendo que la recurrencia de estados de

insulinorresistencia puede acelerar la disminución de la función de la célula β . Por su parte, una revisión sistemática realizada por Kim *et al*⁽⁴⁶⁾ concluye que la progresión hacia la DM2 en gestantes con DMG incrementa dentro de los 5 primeros años después del parto y luego tiende a estabilizarse. Así, la tasa de conversión a DM2 puede ser tan alta como 2-3% anual. La hiperglucemia en ayunas durante el embarazo predice la aparición de DM2 y las mujeres con valores de glucemia más elevados durante el embarazo presentan mayor riesgo de desarrollar DM2.

Se ha propuesto que la activación de genes que regulan la expresión del NF- κ B y la respuesta inflamatoria están presentes tanto en la DM2 como en la DMG. Así, la obesidad, el estrés metabólico, la hiperglucemia o hiperlipemia activan la expresión de genes de la familia NF- κ B favoreciendo la activación de las vías proinflamatorias⁽³⁹⁾. Varios factores contribuyen a la evolución hacia la diabetes tipo 2. Es más frecuente en mujeres de raza no caucásica, también en quienes la DMG se diagnostica antes de la semana 24 de gestación (el riesgo a los 5 años es de 80%), en las que presentan glucemia en ayunas elevada antes del embarazo, presencia de autoanticuerpos anti-islotos pancreáticos, obesidad pregestacional (con un riesgo de 50-75%) o historia familiar de diabetes mellitus, en las que precisan tratamiento con insulina y en las que tienen aumento excesivo de peso en el postparto⁽⁴⁾⁽⁴⁷⁾.

5. Marcadores inflamatorios y su asociación con la DM2 y la enfermedad cardiovascular (ECV)

La respuesta humoral del sistema inmune frente a un estímulo es la producción de diferentes citoquinas (TNF- α e IL-6) y reactantes de fase aguda como la lisozima, lactoferrina y mieloperoxidasa con el objetivo de reparar el daño tisular.

El endotelio, el mayor órgano endocrino, secreta sustancias vasoactivas entre las que se encuentran el óxido nítrico y la angiotensina. Ambos ejercen efectos antagónicos en el endotelio vascular. El daño vascular se presenta por un desequilibrio de estas fuerzas con un incremento de la vasoconstricción, inflamación y finalmente, alteración de la función endotelial. Los factores de riesgo de ECV como el tabaco, la obesidad, la

hipertensión arterial y la diabetes alteran la función endotelial y la severidad de esta disfunción ha sido asociada con el riesgo de aparición de un evento cardiovascular. Los cambios en los estilos de vida y el tratamiento médico que reducen el riesgo cardiovascular se han asociado con la mejoría de la función endotelial.

Diversos estudios epidemiológicos y experimentales han establecido una asociación entre los marcadores de inflamación sistémica (PCR), citoquinas proinflamatorias (IL-6) y marcadores de disfunción endotelial (E-selectina, VCAM1, ICAM-1) con la aparición de aterosclerosis, eventos cardiovasculares, DM2 y síndrome metabólico⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾. Los mecanismos que explican estas asociaciones se agrupan en 3: formación de la placa de ateroma, trombosis y aumento del tono vascular por disfunción endotelial con el resultado de vasoconstricción y vasoespasmo. Factores asociados con la resistencia a la insulina como la hipertrigliceridemia, el aumento de partículas de LDL y de ácidos grasos, la disminución de HDL y la producción de citoquinas inflamatorias contribuyen a la disfunción endotelial promoviendo el vasoespasmo, la trombosis y la inflamación. Cuando la obesidad está presente, la hiperactividad del sistema inmune se exagera y aumenta la producción de los diversos mediadores inflamatorios manteniendo un estado de activación crónica del sistema inmune⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾.

Se ha propuesto que la inflamación tiene un rol importante en la patogénesis de la DM2. Esta hipótesis se basa en 3 líneas de evidencia. Primero, hay varios estudios transversales en los que los marcadores de inflamación se encuentran elevados en aquellos que tienen diabetes comparado con aquellos sin diabetes. Segundo, los mediadores inflamatorios, como el TNF- α disminuyen la sensibilidad a la insulina ayudando a desencadenar la aparición de diabetes. Tercero, la inflamación ha sido implicada como parte del síndrome de insulinoresistencia⁽⁵⁶⁾.

Existe una relación directa entre los niveles de marcadores inflamatorios, citoquinas proinflamatorias y el grado de insulinoresistencia en la diabetes tipo 2. Varios estudios confirman que los valores aumentados de los reactantes de fase aguda como la PCR y la IL-6 se asocian con el incremento de la insulina en ayunas, la glucosa y la hemoglobina

glicosilada (HbA1C)⁽⁵⁹⁾ y también predicen el desarrollo de DM2 y la aparición de nefropatía diabética⁽⁶⁰⁾ mientras que la adiponectina, una citoquina antiinflamatoria, ofrece protección contra la diabetes⁽⁵⁵⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾. Figura N° 3

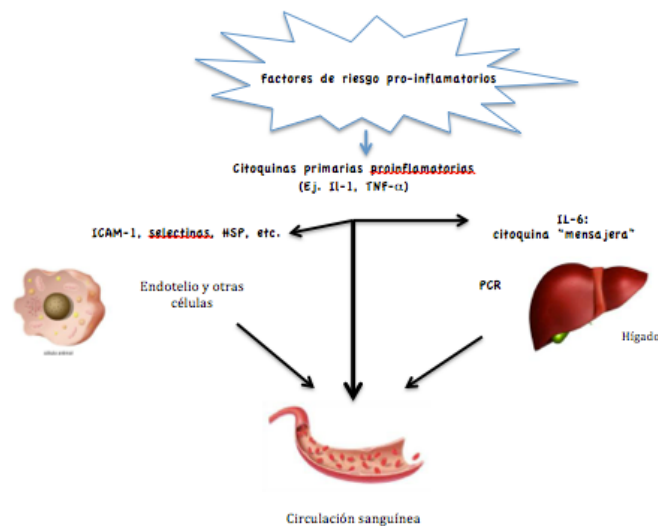


Figura N° 3. La cascada inflamatoria

IL (Interleuquina), ICAM (intercelular adhesión molecule) y HSP (proteínas del shock térmico)⁽⁶⁵⁾.

5.1 La Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es un reactante de fase aguda que se forma en el hígado y que se encuentra aumentada en las enfermedades inflamatorias y en la respuesta inmune. En el proceso inflamatorio, la PCR previene la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales inhibiendo la formación de superóxidos por el neutrófilo y mejorando el reconocimiento de patógenos y de células dañadas. Varios estudios han demostrado que la PCR puede favorecer la producción de citoquinas y de factores tisulares en el monocito. La expresión de la PCR se regula por medio de la IL-6 y la IL-1b.

La presencia de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia se han asociado con la elevación de los reactantes de fase aguda. Se cree que algunas personas están genéticamente

predispuestas a una hiperreactividad del sistema inmune y la exposición crónica de estas personas a factores como la sobrenutrición, sedentarismo y la edad pueden acelerar esta hiperreactividad del sistema inmune innato⁽⁵⁹⁾.

La PCR se encuentra elevada en la DM2, en la ECV, la obesidad y otras condiciones clínicas como señal de inflamación subclínica y su presencia no está relacionada con el perfil lipídico. La elevación de la PCR es un predictor independiente de ECV y de la probabilidad de desarrollar DM2⁽⁴⁸⁾⁽⁵¹⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾. En varios estudios prospectivos, los individuos con niveles elevados de PCR tienen de 2-4 veces mayor probabilidad de desarrollar DM2 que aquellos que presentan los niveles más bajos. Por otra parte, en personas con DM2; la PCR elevada está asociada con aparición de eventos coronarios, duración de diabetes, retinopatía y el desarrollo de microalbuminuria⁽⁶⁸⁾. Además, en pacientes con DM2, los valores elevados de PCR se han relacionado con el aumento del grosor de la íntima media, un marcador clínico importante de enfermedad macrovascular⁽⁶⁹⁾. Por estas razones, así como por su relativa estabilidad, su tiempo de vida media relativamente corto (19 horas) y por su facilidad para ser medida; la mayoría de estudios observacionales y ensayos clínicos han utilizado a la PCR como un marcador biológico de inflamación.

El estudio realizado por la Sociedad Americana de Cardiología sobre marcadores de inflamación y ECV concluyó que los valores de PCR <1mg/l constituyen un riesgo bajo en el pronóstico de ECV, los valores entre 1 y 3mg/l constituyen un riesgo medio en el pronóstico de ECV y los valores >3mg/l constituyen un riesgo alto en el pronóstico de ECV⁽⁶⁵⁾.

6. DMG: factor de riesgo de enfermedad cardiovascular

La mayor dificultad en la prevención de la ECV es identificar en las fases iniciales a las personas que presentan riesgo elevado; solo así se beneficiarían de las intervenciones tempranas. En los últimos años, varios estudios han demostrado que las complicaciones del embarazo como la hipertensión inducida por la gestación, el parto pre-término o el recién nacido con bajo peso son condiciones asociadas con mayor riesgo de ECV⁽⁷⁰⁾.

A pesar de que la mayoría de mujeres con DMG vuelven a tener tolerancia normal a la glucemia tras el parto, como grupo presentan un riesgo incrementado del desarrollo de DM2, una condición que incrementa el riesgo de ECV. Además del riesgo de DM2, las mujeres con antecedente de DMG tienen mayor riesgo de obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia.

El embarazo es un estado hiperinsulinémico en el que la resistencia a la insulina es atribuida a la secreción de diversas hormonas y también es posible que la producción de citoquinas proinflamatorias tenga relación con ello. Así, el PAI-1, el fibrinógeno, la PCR y el ácido siálico se han encontrado elevados en mujeres con antecedentes de DMG⁽⁷¹⁾. Heitritter *et al*⁽⁷²⁾ compararon marcadores bioquímicos y hemodinámicos de ECV en mujeres no diabéticas con y sin antecedente de DMG un año después del parto, encontrando que las mujeres no diabéticas y con antecedente de DMG presentan evidencia de inflamación subclínica, hipoadiponectinemia y disfunción vascular lo que puede asociarse a un mayor riesgo de ECV. Por otra parte, Kautzky-Willer *et al*⁽⁷³⁾ han demostrado que las mujeres con antecedente de DMG se caracterizan por presentar niveles elevados de E-selectina y VCAM-1 doce semanas después del parto. Otro estudio encontró que el aumento de ICAM-1 y E-selectina en mujeres con antecedente de DMG se encuentra elevado 6 años después del parto⁽⁷⁰⁾. Por todo lo anteriormente descrito, se podría considerar que la DMG es un factor de riesgo para el desarrollo de ECV.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

Las gestantes que presentan DMG tienen valores más altos de marcadores de inflamación subclínica, como puede ser la proteína C reactiva (PCR) que aquellas gestantes que cursan con un embarazo sin esta complicación. La persistencia de un estado de inflamación subclínica con elevación de los niveles circulantes de PCR tras el parto se podría relacionar con una persistencia de la alteración de los hidratos de carbono. La medición de PCR en plasma podría utilizarse como marcador de disglucosis tras la gestación en aquellas mujeres que han tenido diabetes gestacional.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la importancia de la PCR, conocido marcador de inflamación subclínica, en la alteración del metabolismo hidrocarbonado en mujeres gestantes.

3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 3.1 Estudiar la relación entre la PCR y el IMC pregestacional en las gestantes con y sin DMG.
- 3.2 Valorar la relación entre la PCR y la ganancia ponderal durante el embarazo en las gestantes que presentan DMG.
- 3.3 Analizar la relación entre la PCR y los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en gestantes con y sin DMG.
- 3.4 Evaluar los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, perfil lipídico e índice de resistencia a la insulina) en las mujeres gestantes en función del grado de alteración de los hidratos de carbono.

3.5 Determinar la relación entre la PCR y la persistencia de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres que han presentado DMG.

MATERIALES Y METODOS

1. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

1.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio tipo caso control en dos tiempos. El primer periodo, se realizó entre agosto y diciembre del 2012 y el segundo tiempo correspondió al periodo comprendido entre abril y setiembre del 2013.

Durante el primer periodo, todas las gestantes a quienes se les realizaba el test Sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 100g fueron invitadas a participar en el estudio. Todas las gestantes a quienes se les realizaba esta SOG 100g tenían un resultado patológico del test de O'Sullivan, el cual se había realizado previamente. (Test de O'Sullivan: sobrecarga oral de glucosa con 50g: resultado normal: glucemia 1 hora <140mg/dl).

Durante el segundo periodo que correspondió a los 4-5 meses después del parto, se realizó una nueva SOG con 75 g sólo a las mujeres que fueron diagnosticadas de DMG.

✓ GRUPO CASO:

Pacientes que aceptaron participar en el estudio y que fueron diagnosticadas de DMG. Las pacientes fueron atendidas en la consulta del Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Fundación Jiménez Díaz y en el Hospital Infanta Elena. El diagnóstico de DMG se estableció según los criterios recomendados por Carpenter y Coustan tras realizar una sobrecarga oral de glucosa con 100g de glucosa (glucemia basal <95mg/dl, glucemia 1 hora <180mg/dl, glucemia 2 horas <155mg/dl, glucemia 3 horas <140mg/dl. DMG: 2 o más valores alterados; Intolerancia a los hidratos de carbono: 1 valor alterado; Normales: no cumplen ninguno de los criterios mencionados).

✓ GRUPO CONTROL:

Gestantes que aceptaron participar en el estudio en quienes el resultado de la SOG 100g fue normal.

Solo a las pacientes del grupo CASO se les realizó una nueva SOG con 75g de glucosa a los 4-5 meses del parto y se consideró como valores alterados los establecidos por la Sociedad Americana de Diabetes, 2013. (Glucemia basal $\geq 126\text{mg/dl}$ o glucemia a las 2 horas de SOG $\geq 200\text{mg/dl}$: diagnóstico de DM2, glucemia a las 2 horas entre 140-200mg/dl: intolerancia a los hidratos de carbono)⁽⁷⁴⁾.

Para fines comparativos, también analizamos los datos obtenidos de las pacientes que fueron diagnosticadas de intolerancia a los hidratos de carbono.

1.2 CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION

1.2.1 Criterios de inclusión

- ✓ Grupo Caso: gestante entre la semana 24-28 de embarazo con diagnóstico de DMG según los criterios mencionados.
- ✓ Grupo Control: gestante en el mismo periodo de embarazo en quien se realizó la SOG 100 g y que el resultado de éste fue normal.

1.2.2 Criterios de exclusión

- ✓ Gestante en quien la SOG se realizó antes de la semana 24 de gestación.
- ✓ Gestante en quien la SOG se realizó después de la semana 28 de embarazo.
- ✓ Gestante con diagnóstico previo de DM2 o DM1
- ✓ Antecedente de DMG previa.
- ✓ Diagnóstico de hipertensión arterial antes del embarazo

- ✓ Diagnóstico de hipertensión arterial inducida por el embarazo antes de realizar la SOG 100g.
- ✓ Diagnóstico de hiperlipemia previo al embarazo o durante el embarazo pero antes de realizar la SOG 100g.
- ✓ Diagnóstico de enfermedad arterial previo al embarazo o durante el mismo pero antes de realizar la SOG 100g.
- ✓ Alteración de la función hepática o renal durante el embarazo.
- ✓ Diagnóstico de enfermedad inflamatoria del tejido conectivo o enfermedad inflamatoria intestinal previo al embarazo o durante el mismo.
- ✓ Patología tiroidea no estable.
- ✓ Enfermedad aguda al momento de realizar la SOG con 100 g de glucosa.
- ✓ Tratamiento actual con ácido acetil salicílico.
- ✓ Consumo de tabaco previo o actual.

1.3 Cálculo del tamaño muestral

El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar la relación entre la PCR y el grado de intolerancia a los hidratos de carbono durante el embarazo. Teniendo en cuenta los datos de la media y desviación estándar de la PCR en estudios previamente publicados⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾ y para obtener una diferencia de un 10% entre los valores de PCR entre los dos grupos, una potencia estadística β de 80% y un nivel de significancia α de 5%, fue necesario incluir en nuestro estudio 53 pacientes en cada grupo. Considerando las probables pérdidas que puedan ocurrir en el control postparto, decidimos aumentar nuestra muestra a 70 pacientes en cada grupo.

Para este cálculo, hemos utilizado el programa informático de cálculo de tamaño muestral ENE 2.0 mediante la función que compara una media frente a un valor teórico.

1.4 Población de estudio

Durante el periodo comprendido entre agosto y diciembre 2012, 310 gestantes a quienes se les realizó la SOG con 100 g de glucosa aceptaron participar en nuestro estudio. Tras revisar los criterios de inclusión y exclusión, 186 gestantes fueron incluidas en nuestro trabajo. Ver Diagrama 1.

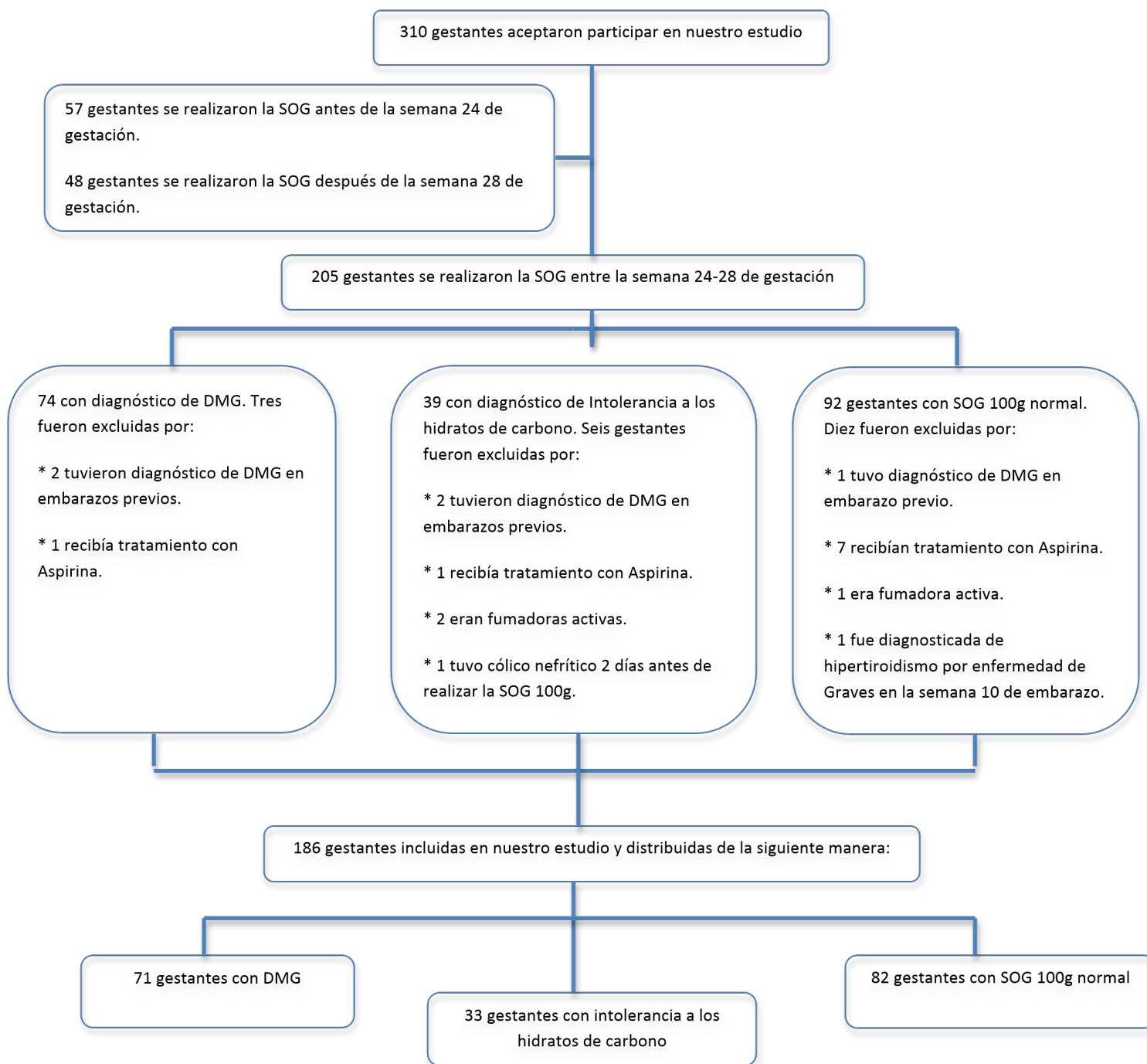


Diagrama 1: Gestantes que fueron incluidas tras aplicar criterios de inclusión y exclusión

1.5 Variables clínicas estudiadas

1.5.1 Datos sociodemográficos de la gestante y antecedente personales y familiares

Estos datos se obtuvieron mediante una encuesta realizada en el momento de realizar la SOG 100 g.

- ✓ Edad
- ✓ Raza

Para esta variable, dividimos a la muestra en 4 grupos: blanca, negra, latina y otras. Esta última incluía raza amarilla, árabe y gestantes procedentes de las islas del Pacífico (estas tres se incluyeron dentro del mismo grupo dado que el grupo que las representaba era muy escaso)

- ✓ Número de embarazos en total
- ✓ Número de abortos
- ✓ Antecedentes familiares de DM1 o DM2.

1.5.2 Datos antropométricos de la gestante

- ✓ Peso previo al embarazo (Kg)
- ✓ Peso al momento de realizar la SOG con 100g de glucosa (kg)
- ✓ Talla (cm)
- ✓ Índice de masa corporal (Kg/m^2) (IMC)
- ✓ Presión arterial sistólica (TAS) al momento de realizar la SOG
- ✓ Presión arterial diastólica (TAD) al momento de realizar la SOG
- ✓ TAS al final del embarazo
- ✓ TAD al final del embarazo

1.5.3 Complicaciones durante el embarazo

- ✓ Polihidramnios: diagnosticado por ecografía tras evaluar el índice de líquido amniótico en los 4 cuadrantes. Se define la cuando el índice de líquido amniótico es mayor de 25cm⁽⁷⁷⁾.
- ✓ Preeclampsia: según las guías clínicas del estudio de la hipertensión en el embarazo, se define a la preeclampsia como cualquier cuadro de hipertensión diagnosticado a partir de la semana 20 de gestación. La presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en más de dos ocasiones separadas más de 6 horas asociado a proteinuria ≥ 300 mg/24 horas ó $\geq 1+$ en la tira reactiva de orina indican la presencia de preeclampsia⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾.
- ✓ Infección del tracto urinario (ITU). Para el diagnóstico de ITU fue necesario identificar al patógeno mediante un cultivo de orina⁽⁸⁰⁾.

1.5.4 Datos del parto

- ✓ Tipo de parto: eutócico, instrumental o cesárea.
- ✓ Edad gestacional en el momento del parto.
- ✓ Sexo del recién nacido.
- ✓ Peso del recién nacido.
- ✓ Z score del peso del RN: calculado mediante la siguiente fórmula matemática:

$$Z \text{ score}_{\text{RN}} = (A-B)/C$$

Dónde

A: peso del recién nacido (g)

B: mediana del peso (g) de la población de referencia (para sexo y edad gestacional)

C: desviación estándar de la población de referencia del peso para sexo y edad gestacional

Si el Z score es mayor de +2, se considera que el peso del RN se encuentra por encima del percentil 97 y es considerado como macrosomía fetal⁽⁸¹⁾.

1.5.5 Complicaciones neonatales

- ✓ Macrosomía fetal: definido como peso por encima del percentil 97 para sexo y edad gestacional⁽⁸¹⁾.
- ✓ Pequeño para edad gestacional: se define como el peso y/o longitud del recién nacido (RN) por debajo de – 2 SDS para edad gestacional y sexo⁽⁸¹⁾.
- ✓ Hipoglucemia neonatal: se define como glucemia plasmática menor de 40mg/dl (Baker 1997)
- ✓ Hiperbilirrubinemia neonatal: se define como cifras de bilirrubina plasmática mayor de 15mg/dL (Rodríguez Miguélez 2008)
- ✓ Síndrome de distress respiratorio, se produce en fetos prematuros (menos de 37 semanas de gestación) por déficit de surfactante pulmonar y se manifiesta como taquipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia (González Armengod 2006).

1.5.6 Datos antropométricos de la gestante a los 4 meses del postparto

- ✓ Peso (Kg)
- ✓ Índice de masa corporal (Kg/m²)

1.5.7 Determinaciones bioquímicas

- ✓ Glucosa plasmática
- ✓ Insulina basal

- ✓ Colesterol total
- ✓ Colesterol HDL
- ✓ Colesterol LDL
- ✓ Triglicéridos
- ✓ PCR

2. ANALISIS DE LAS MUESTRAS SANGUINEAS

En todas las pacientes que aceptaron formar parte del estudio se obtuvo una muestra de sangre en ayunas al momento de realizar la SOG 100 g. En las pacientes en quienes se diagnosticó DMG, se obtuvo otra muestra de sangre al realizar la SOG con 75g de glucosa a los 4 meses del parto. Todas las muestras fueron centrifugadas y el suero obtenido fue congelado a -20°C para su posterior análisis. Las determinaciones analíticas que se realizaron fueron:

2.1 Glucosa

Se determinó mediante el método de hexocinasa utilizando el sistema ADVIA 2400 Chemistry Glucose Hexokinase-3 Concentrated Reagents (Glucosa-hexocinasa-3 concentrado de ADVIA Chemistry) (GLUCH-c) (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). El intervalo de referencia en el suero de adultos es de 74-100mg/dl, el rango analítico de 4-700mg/dl y el coeficiente de variación intraserie es de 0.8% y 1.1% y el coeficiente de variación interserie es de 1.02% y 1.4%.

2.2 Insulina

Se determinó mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia directa utilizando los sistemas ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics Inc). Este ensayo mide concentraciones de insulina entre 0.5mU/l y

300mU/l con un rango de normalidad de 3-25mU/l. El coeficiente de variación (CV) intraserie 3.2% y 4.6% y CV interserie de 2.6% y 5.9%.

2.3 Colesterol total

Para determinar el colesterol total se utilizó el método enzimático mediante el sistema ADVIA Chemistry 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). El coeficiente de variación intraserie es de 0.7% y 1.2% y el coeficiente de variación interserie es de 0.5% y 1.9%. El rango analítico de esta determinación varía entre 10-675mg/dl.

2.4 Colesterol HDL

Se determinó mediante método de eliminación/catalasa con el sistema ADVIA Chemistry 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). El coeficiente de variación intraserie es de 1.1% y 1.5% y el coeficiente de variación interserie es de 1.56% y 2%. El rango analítico de este método es de 5115mg/dl.

2.5 Colesterol LDL

Se determinó mediante método indirecto utilizando la fórmula de Friedewald:

$$LDL = (Colesterol_{suero}) - [(Triglicéridos_{suero}/5) + HDL_{suero}]$$

2.6 Triglicéridos

Se determinó mediante reacción enzimática en tres pasos de Fossati con un punto final de Trinder utilizando el sistema ADVIA Chemistry 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). El procedimiento cuantifica los triglicéridos totales, incluidos monoglicéridos, diglicéridos y fracciones de glicerol libre. El coeficiente de variación intraserie es de

0.5% y 0.6%. y el coeficiente de variación interserie es de 1.4% y 2.4%.
El rango analítico está comprendido entre 0-550mg/dl.

2.7 Índice de resistencia a la insulina

Para el cálculo del índice de resistencia a la insulina utilizamos la ecuación del HOMA (homeostasis model assessment) desarrollada por Matthews *et al*⁽⁸²⁾. Este índice ha sido validado para su uso en gestantes con tolerancia normal a la glucosa y en aquellas que presentan DMG⁽⁸³⁾. La fórmula es la siguiente:

$$\text{HOMA} = [\text{Glucosa}(\text{mmol/dl})_{\text{basal}}][\text{Insulina}(\text{mU/l})_{\text{basal}}]/22.5$$

2.8 Área bajo la curva (AUC)

Se calculó el área bajo la curva con los 4 valores de glucosa obtenidos en la SOG 100g. Para el cálculo de ella, utilizamos la fórmula descrita por Tai MM⁽⁸⁴⁾.

$$\text{AUC (mg.dL}^{-1}\text{.min)} = 60 \times [\text{Glucosa}_{60\text{min}} + \text{Glucosa}_{120\text{min}} + \frac{(\text{Glucosa}_{\text{basal}} + \text{Glucosa}_{180\text{min}})}{2}]$$

2.9 Proteína C reactiva (PCR)

Se determinó mediante método inmunoturbidimétrico potenciado con látex en los sistemas de ADVIA Chemistry 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). El coeficiente de variación intraserie es de 0.8% y de 5.9% y el coeficiente de variación interserie es de 0.75% y 6.7%. El rango de análisis de este método está comprendido entre 0.16mg/l y 10mg/l y la sensibilidad analítica es de 0.05mg/l.

3. ANALISIS DE DATOS

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las diferentes variables incluidas en el estudio. Los datos de las distintas variables incluidas en el estudio aparecen expresados como media e intervalo de confianza al 95% si tienen una distribución normal y como mediana y cuartiles inferior y superior si no tenían una distribución normal.

Para la comparación de las variables cuantitativas con distribución normal entre los 3 grupos se utilizó el test paramétrico ANOVA de un factor. Para la comparación de variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

Para la comparación de variables cuantitativas entre 2 grupos se utilizó el test paramétrico t de student cuando las variables tenían distribución normal y se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon para variables que no seguían una distribución normal.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.

La comparación de una variable en dos situaciones diferentes como fue durante la gestación y en el postparto se realizó con la t de student para muestras dependientes y con distribución normal o con el test de Wilcoxon para muestras dependientes y con falta de simetría en la distribución.

También se realizó un análisis univariante para determinar la relación entre la PCR y otras variables del estudio (IMC, ganancia de peso hasta el momento de realizar la SOG 100 g, ganancia de peso total durante el embarazo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, HOMA, peso del recién nacido). Para ellos se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre cada una de estas variables y el logaritmo de la PCR, teniendo como variable dependiente, el logaritmo de la PCR. La razón de transformar los valores de PCR con logaritmos es que la PCR presentaba una distribución muy asimétrica hacia la derecha. Al aplicar esta transformación, la distribución quedó bastante simétrica y por lo tanto, próxima a una distribución normal.

Posteriormente, se realizó el análisis multivariante tomando como variable dependiente el logaritmo de la PCR y como variables independientes o potencialmente predictores aquellas con las que se había encontrado correlación.

El análisis de datos se utilizó el programa estadístico R versión 2.12.1

4. COMITÉ ÉTICO

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos clínicos de la Fundación Jiménez Díaz (ver anexo 1). Todas las participantes fueron debidamente informadas de la naturaleza del estudio y firmaron un consentimiento informado antes de la participación en el mismo (ver anexo 2)

5. FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por los fondos de ensayos clínicos del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Fundación Jiménez Díaz.

RESULTADOS

1. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA

Ciento ochenta y seis gestantes fueron incluidas en nuestro estudio. La distribución de los grupos fue como sigue: 71 gestantes con diabetes gestacional (grupo caso), 33 gestantes con intolerancia a los hidratos de carbono y 82 gestantes con tolerancia normal a la glucosa fueron incluidas en el grupo control. En la tabla 1 se describen y comparan las características antropométricas en los tres grupos definidos por la alteración de los hidratos de carbono.

Las variables cualitativas se describen mediante su distribución de frecuencias y las cuantitativas mediante la media y la desviación estándar. Para las comparaciones de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, mientras que para la comparación de medias se utilizó la prueba del análisis de la varianza (ANOVA).

No se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la edad, el número de embarazos en total, número de abortos, antecedentes familiares de DM, la raza, el peso e IMC previo al embarazo, la ganancia de peso hasta el momento de realizar la SOG 100g ni la ganancia de peso total durante el embarazo entre los 3 grupos de gestantes según la alteración de los hidratos de carbono que presentaron (Tabla N° 1).

Tabla N° 1: Características antropométricas de la población estudiada

	DMG	Intolerancia a los hidratos de carbono	Gestantes con SOG normal	Valor p
N	71	33	82	
Edad (años)	33.66 ± 4.42	33.82 ± 5.33	33.67 ± 4.54	0.9856 ⁽¹⁾
Número de embarazos en total	1.96 ± 1.24	2.00 ± 1.44	2.18 ± 1.12	0.49 ⁽¹⁾
Número de abortos	0.58 ± 0.92	0.55 ± 0.91	0.43 ± 0.75	0.53 ⁽¹⁾
Antecedentes familiares de DM				
Si número de pacientes (%)	35(49.3%)	13 (39.4%)	33 (40.2%)	0.4607 ⁽²⁾
No número de pacientes (%)	36(50.7%)	20 (60.6%)	49 (59.8%)	
Raza	53 (74.6%)	23 (69.7%)	58 (70.7%)	0.3749 ⁽²⁾
Blanca	1 (1.4%)	3(9.1%)	2 (2.4%)	
Negra	8(11.3%)	4(12.1%)	12 (14.6%)	
Latina	9(12.7%)	3 (9%)	10 (12.2%)	
Otras				
Peso previo al embarazo (Kg)	63.76 ± 13.27	62.07 ± 10.25	62.37 ± 11.51	0.7140 ⁽¹⁾
IMC previo al embarazo (Kg/m²)	24.29 ± 4.66	23.48 ± 3.78	23.74 ± 4.12	0.5971 ⁽¹⁾
Ganancia de peso hasta el momento de realizar la SOG 100g (Kg)	8.26 ± 4.17	7.36 ± 3.44	7.16 ± 3.83	0.2092 ⁽¹⁾
Ganancia de peso total durante el embarazo (Kg)	10.99 ± 5.36	11.44 ± 4.40	10.82 ± 8.13	0.8626 ⁽¹⁾

(1) Prueba del análisis de la varianza (ANOVA)

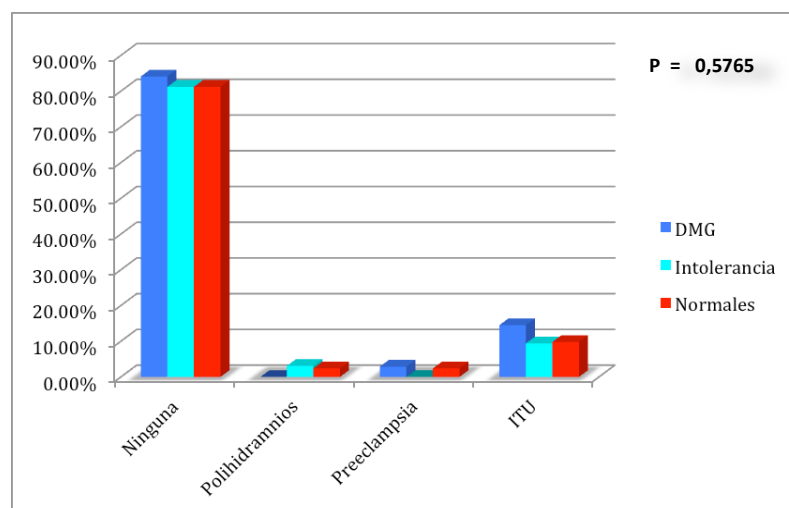
(2) Prueba de Chi-cuadrado

2. COMPLICACIONES DEL EMBARAZO EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS

Se ha descrito que la DMG se asocia con un mayor número de complicaciones durante el embarazo. En nuestro estudio, evaluamos la presencia de polihidramnios, preeclampsia e infección del tracto urinario (ITU) como complicaciones durante el embarazo y su asociación con el grado de alteración de los hidratos de carbono. El 18.8% (13 gestantes) del grupo caso, 18.8% (6 gestantes) del grupo de intolerancia a la glucosa

y el 15.9% (13 pacientes) del grupo control presentaron alguna de estas complicaciones (prueba de Chi cuadrado: valor $p = 0.8717$). En cuanto al tipo de complicación que presentaron, la presencia de polihidramnios fue encontrada en 2.4% (2 gestantes) del grupo que tuvo una SOG normal, en el 3.1% (1 gestante) de las que presentaron intolerancia a los hidratos de carbono y en 0% de las del grupo de DMG. La preeclampsia fue descrita en el 2.9% de las mujeres con DMG versus 2.4% y 0% en los otros grupos (grupo control y grupo con intolerancia respectivamente). Las infecciones del tracto urinario fueron diagnosticadas en el 14.5% de las gestantes con DMG, en el 9.3% del grupo con intolerancia a la glucosa y en el 9.8% del grupo control. Ninguna de estas complicaciones presentó diferencias estadísticas entre los tres grupos evaluados (Prueba de Chi cuadrado: valor $p = 0.5765$). Gráfico N° 1.

Gráfico N° 1: Complicaciones durante el embarazo según el grado de alteración de los hidratos de carbono.



3. DATOS DEL PARTO EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS

También comparamos los datos del parto entre los 3 grupos del estudio. (Tabla N° 2). Para realizar estas comparaciones, solo hemos tomado en cuenta a las gestantes que tuvieron un parto único y no a las que tuvieron un parto múltiple. Las gestantes que tuvieron parto múltiple fueron 3 mujeres del grupo caso, una gestante del grupo de intolerancia a los hidratos de carbono y dos gestantes del grupo control (P=0.821).

Tabla N° 2: Datos del parto y del RN en función del grado de alteración de los hidratos de carbono durante el embarazo

	DMG	Intolerancia a los hidratos de carbono	Gestantes con SOG normal	Valor p
N	71	33	82	
Peso del RN (g)	3275 ± 594	3230 ± 515	3365 ± 425	0.3647 ⁽¹⁾
Z score del RN	0.235 ± 1.167	0.017 ± 1.167	0.318 ± 0.982	0.4411 ⁽¹⁾
Tipo de parto				0.7894 ⁽²⁾
Eutócico	38 (60.3%)	20 (64.5%)	51 (66.2%)	
Instrumentado	11 (17.5%)	5 (16.1%)	8 (10.4%)	
Cesárea	14 (22.2%)	6 (19.4%)	18 (23.4%)	
Complicaciones del RN				0.0132 ⁽²⁾
Si	9 (14.3%)	12 (41.4%)	23 (29.9%)	
No	54 (85.7%)	17 (58.6%)	54 (70.1%)	

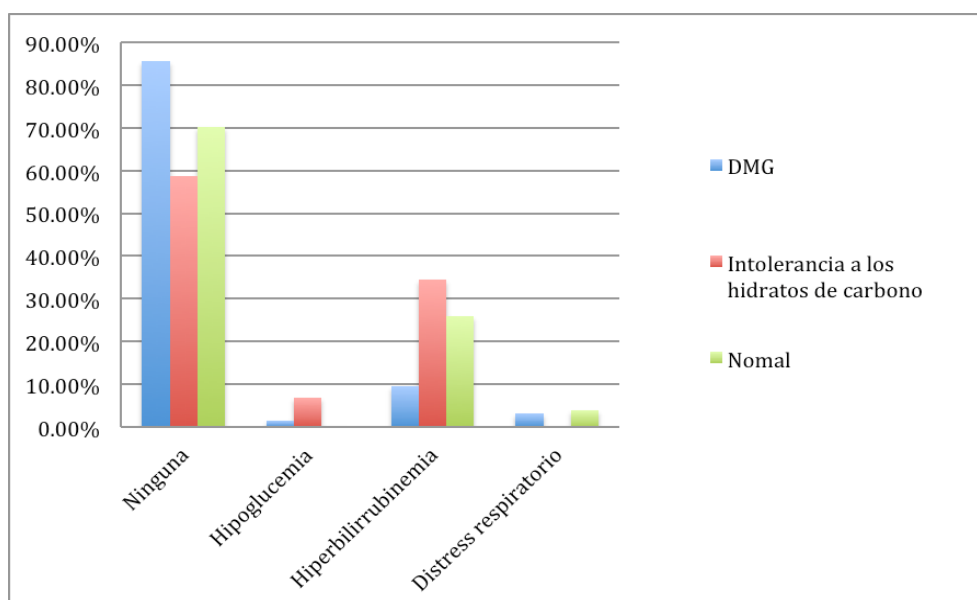
(1) Prueba del análisis de la varianza (ANOVA)

(2) Prueba de Chi-cuadrado

No se encontró diferencias en cuanto al peso del recién nacido (RN), el Z score del peso ni el tipo de parto; sin embargo, si hallamos diferencia en la presencia de complicaciones del RN. Llama la atención que los hijos de las gestantes que presentaron intolerancia a los hidratos de carbono fueron las que tuvieron mayor número de complicaciones comparando con los hijos de las gestantes del grupo que presentó DMG y del grupo control (41.4% vs 14.3% vs 29.9% respectivamente, P = 0.0132).

Analizando solo las complicaciones del RN, evaluamos la presencia de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y distress respiratorio en los tres grupos de gestantes. La hipoglucemia se presentó en 1.6% en los hijos de las gestantes con DMG, 6.9% en los hijos de las que presentaban intolerancia y 0% en las que correspondían al grupo control. La hiperbilirrubinemia fue diagnosticada en el 9.5% de los RN de las gestantes con DMG, 34.5% en el grupo con intolerancia y en 25.9% en los RN del grupo control. En cuanto al distress respiratorio, 3.2% de los RN de las mujeres que tuvieron DMG presentaron esta complicación mientras que 3.9% correspondió a los RN del grupo control. Los hijos de las gestantes que presentaron intolerancia a los hidratos de carbono fueron los que mayor número de complicaciones presentaron, siendo la más frecuente la hiperbilirrubinemia ($p < 0.0276$). (Gráfico N° 2).

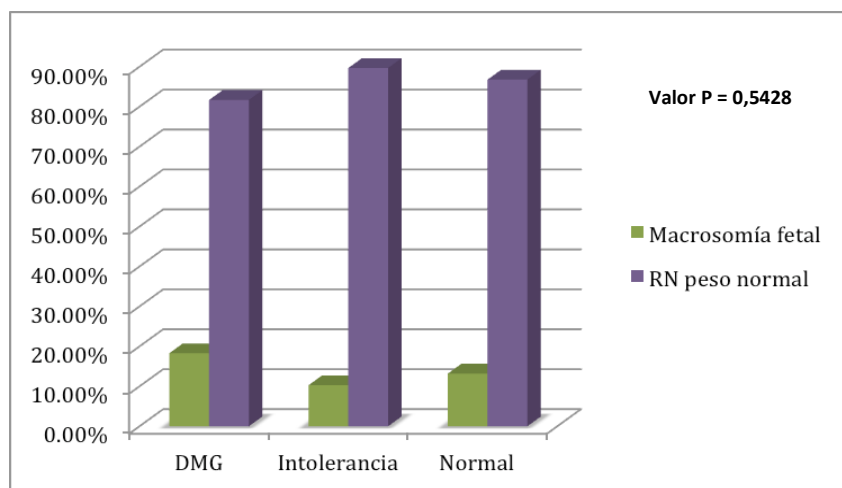
Gráfico N° 2: Tipo de complicaciones del RN en función del grado de alteración de hidratos de carbono en la gestante (Prueba de Fisher valor $P < 0.0276$)



Otra de las complicaciones más descrita en los hijos de madres con DMG es la macrosomía fetal. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas del peso de los recién nacidos de los tres grupos de mujeres evaluadas. Once (18.3%) gestantes con DMG

tuvieron un RN macrosómico, tres gestantes con intolerancia a los hidratos de carbono (10.3%) y 10 (13.2%) del grupo control tuvieron también un RN macrosómico. Por otra parte, tres gestantes con DMG tuvieron un RN pequeño para edad gestacional (PEG) (0.04%) y dos gestantes con intolerancia a los hidratos de carbono (0.06%) y 2 gestantes del grupo control (0.02%) también tuvieron un RN PEG. El peso del RN fue normal para sexo y edad gestacional en 49 gestantes (81.7%) del grupo con DMG, en 26 (89.7%) de las que tuvieron intolerancia y en 63 (86.8%) gestantes del grupo control. (Prueba de Chi cuadrado: valor $p = 0.5428$). Gráfico N° 3.

Gráfico N° 3. Relación entre macrosomía fetal y el grado de alteración de los hidratos de carbono en la gestante.



3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS TRES GRUPOS EVALUADOS

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue evaluar los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, perfil lipídico e índice de resistencia a la insulina) en las gestantes en función del grado de alteración de los hidratos de carbono. Tras realizar las comparaciones con la prueba de ANOVA se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre

las variables de resistencia a la insulina calculada mediante el HOMA y el AUC (Tabla N° 3).

Las otras variables: presión arterial sistólica (TAS), presión arterial diastólica (TAD), colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos no presentan diferencias entre los tres grupos.

Tabla N° 3. Factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, perfil lipídico e índice de resistencia a la insulina) en función del grado de alteración de los hidratos de carbono durante el embarazo.

	DMG	Intolerancia a los hidratos de carbono	Gestantes con SOG 100g normal	Significación estadística (valor p)
N	71	33	82	
TAS (mmHg) al momento de realizar la SOG 100g	116.7 ± 13.7	118.0 ± 15.9	115.3 ± 13.4	0.6281 ⁽¹⁾
TAD (mmHg) al momento de realizar SOG 100g	70.07 ± 10.86	69.42 ± 14.17	70.3 ± 9.25	0.9489 ⁽¹⁾
TAS (mmHg) al final del embarazo	115.2.8 ± 12.8	117.4 ± 13.9	116.73 ± 12.7	0.6132 ⁽¹⁾
TAD (mmHg) al final del embarazo	71.4 ± 9.54	68.53 ± 15.13	71.6 ± 12.53	0.6425 ⁽¹⁾
Colesterol total (mg/dL)	70.07 ± 10.86	69.42 ± 14.17	70.3 ± 9.25	0.9489 ⁽¹⁾
Colesterol HDL (mg/dL)	72.56 ± 13.43	78.06 ± 13.02	73.80 ± 15.76	0.1931 ⁽¹⁾
Colesterol LDL (mg/dL)	136.3 ± 41.2	137.7 ± 33.9	128.6 ± 32.4	0.311 ⁽¹⁾
Triglicéridos (mg/dL)	177.4 ± 66.5	170.0 ± 62.9	168.9 ± 48.0	0.6668 ⁽¹⁾
HOMA	2.582 ± 1.405	2.178 ± 0.977	2.049 ± 1.031	0.035⁽¹⁾
Area bajo la curva (AUC) (SOG 100 g) (mg.dL-1.min)	27803 ± 4185	24675 ± 1833	21706 ± 2486	0.0000⁽¹⁾

(1)Prueba del análisis de la varianza (ANOVA)

Como el HOMA y al AUC son las únicas variables que presentaron diferencia significativa entre los tres grupos y para ver de forma más concreta que grupos difieren entre sí, realizamos las comparaciones dos a dos. En la siguiente tabla (Tabla N° 4) se muestran las comparaciones dos a dos para cada variable llevadas a cabo mediante la prueba de la *t* de student.

Tabla Nº 4. Comparaciones dos a dos según el grado de alteración de los hidratos de carbono.

Variable	Comparación	Valor p
AUC	Normales - Intolerancia	< 0.0001 ⁽¹⁾
	Normales – DMG	< 0.0001 ⁽¹⁾
	Intolerancia - DMG	< 0.0001 ⁽¹⁾
HOMA	Normales – Intolerancia	0.5381 ⁽¹⁾
	Normales – DMG	0.0094 ⁽¹⁾
	Intolerancia - DMG	0.0938 ⁽¹⁾

(1) Prueba de t de student

Vemos que en cuanto al AUC, los tres grupos evaluados presentan diferencias estadísticamente significativas. En cuanto al HOMA, la diferencia es significativa cuando se compara el grupo de DMG con el grupo de gestantes con SOG normal. Los otros grupos no presentan diferencias entre ellos. Los gráficos Nº 4 y Nº 5, muestran los diagramas de cajas para el AUC y el HOMA.

Gráfico Nº 4. Gráfico de caja para el AUC según el grado de alteración de hidratos de carbono.

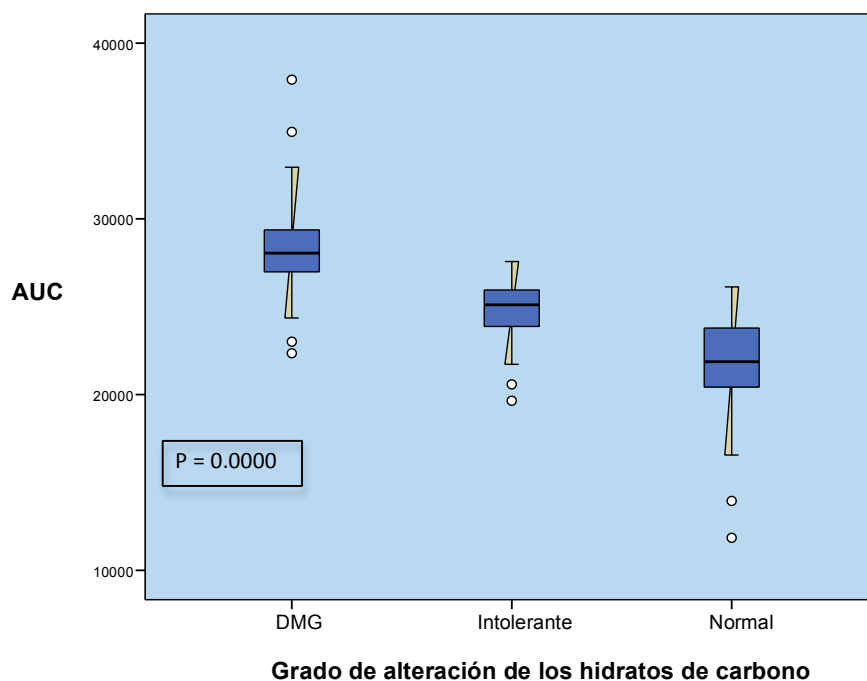
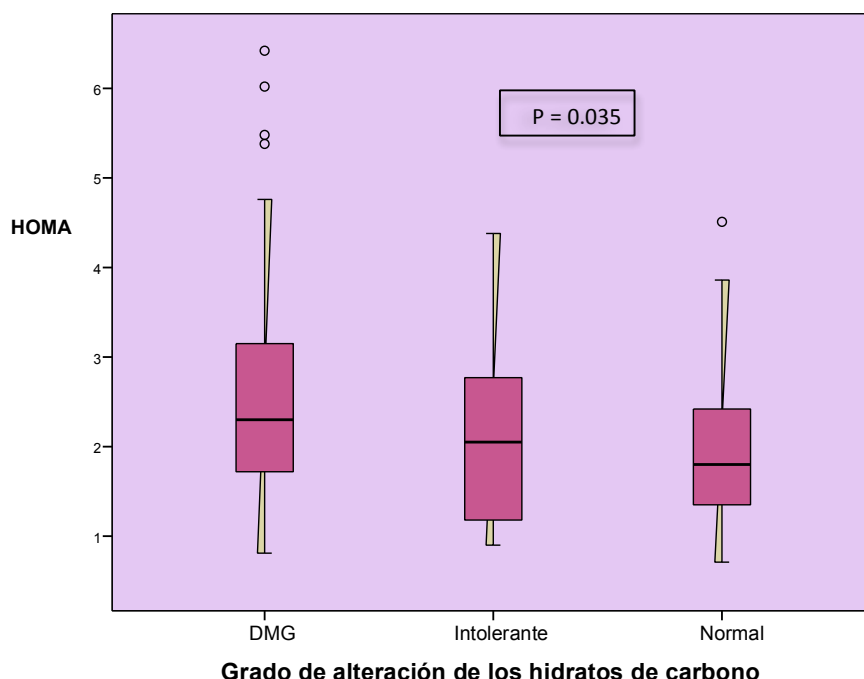


Gráfico N° 5. Gráfico de caja para HOMA según el grado de alteración de hidratos de carbono.



4.MARCADORES DE INFLAMACION SUBCLINICA (PCR) EN LAS GESTANTES SEGÚN EL GRADO DE ALTERACION DE HIDRATOS DE CARBONO

Nuestra hipótesis de estudio es que la PCR se encuentra elevada en las gestantes que presentan DMG pero no en aquellas que tienen una SOG 100 g normal. Para determinar esta relación hemos valorado la PCR en los tres grupos de mujeres gestantes. Dado que la PCR sigue una distribución asimétrica, su descripción se ha realizado mediante la mediana y los cuartiles inferior y superior y para la comparación de los tres grupos de mujeres se ha utilizado la prueba de Kruskal Wallis. La tabla N° 5 muestra los valores de la PCR en cada grupo estudiado y el valor p de la comparación. El análisis comparativo objetivó diferencia estadísticamente significativa en los valores de la PCR entre los tres grupos de mujeres gestantes con diferente grado de tolerancia a los hidratos de carbono (DMG, intolerancia y normal: 0.49mg/l vs 0.36mg/l vs 0.355mg/l, respectivamente, $p = 0.02$). El gráfico N° 6 muestra el diagrama de cajas para la PCR según el grado de tolerancia a los hidratos de carbono durante el embarazo.

Tabla N° 5. Valores de PCR en función del grado de alteración de hidratos de carbono.

	DMG	Intolerancia a los hidratos de carbono	Gestantes con SOG normal	Valor P
N	71	33	82	
PCR (mg/L)				0.0200⁽¹⁾
Mediana	0.49	0.36	0.355	
P25	0.29	0.23	0.152	
P75	1.11	0.68	0.742	

(1) Prueba no paramétrica de Kruskal - Wallis.

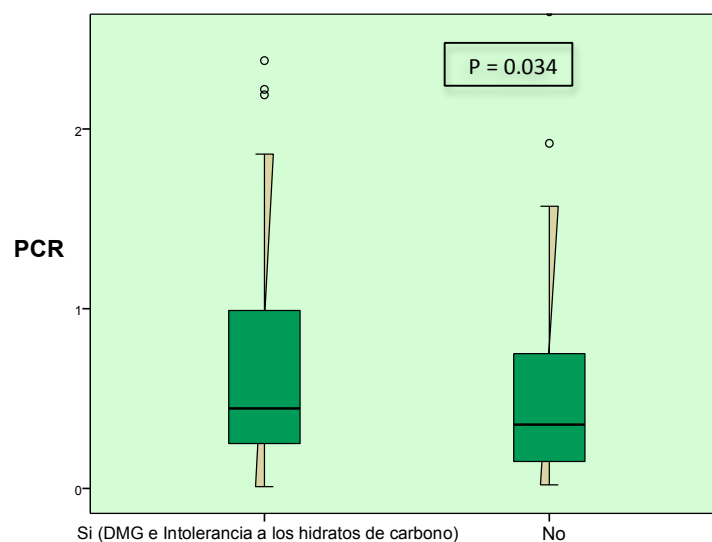
A la vista de estos resultados, hemos agrupado a las gestantes del estudio en dos categorías, las que no presentan ninguna alteración de los hidratos de carbono y las que si lo presentan (intolerancia o diabetes). En la tabla N° 6 y en el gráfico N° 6 mostramos los resultados. En ella podemos observar los valores de la PCR en los dos grupos y la P correspondiente a la prueba de Wilcoxon. Los resultados indican que los valores de PCR tienden a ser mayores en el grupo de mujeres que presentan algún tipo de alteración de los hidratos de carbono.

Tabla N° 6. Relación entre la PCR y la presencia de alteración de hidratos de carbono durante el embarazo.

	Alteración de hidratos de carbono	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
PCR	No	82	0.35	0.01	10.25	0.034⁽¹⁾
	Si	104	0.44	0.01	2.75	

(1) Prueba de Wilcoxon

Gráfico N° 6. Diagrama de cajas que muestra la relación entre la PCR y la presencia o no de alteración de hidratos de carbono durante el embarazo.



Alteración de los Hidratos de carbono al realizar la SOG

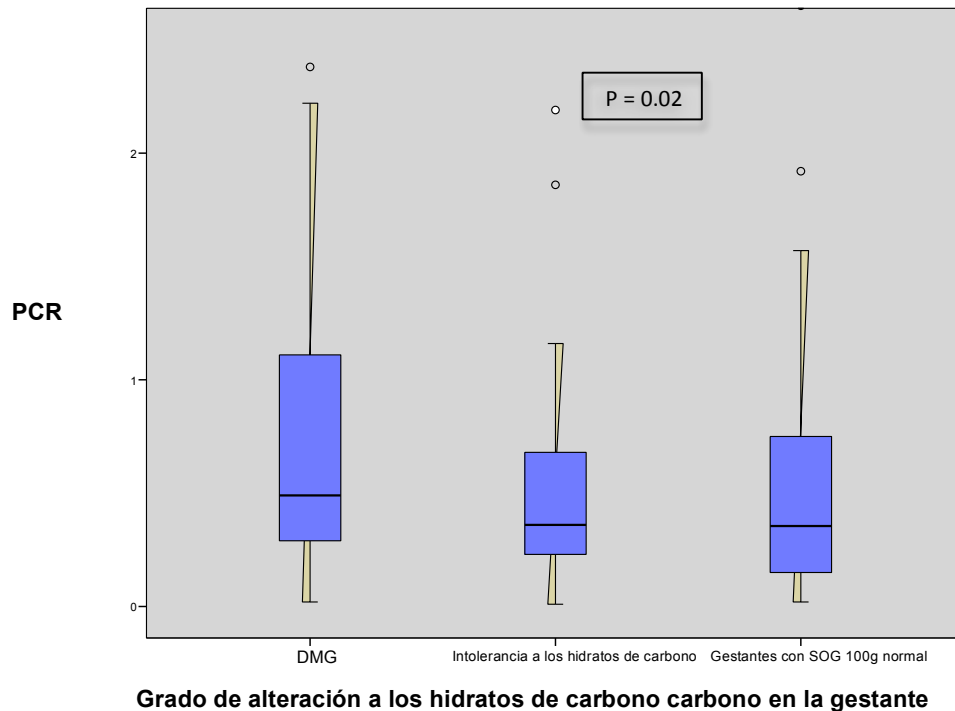
De la misma forma que analizamos el AUC y el HOMA para evaluar que grupos difieren entre sí, también hemos realizado las comparaciones dos a dos de los valores de PCR de los diferentes grupos de mujeres gestantes. Para realizar estas comparaciones hemos utilizado la prueba de Wilcoxon. En la tabla N° 7 se muestran las comparaciones dos a dos para cada variable. El gráfico N° 7 muestra el diagrama de cajas para la PCR y el grado de alteración de los hidratos de carbono.

Tabla N° 7. Comparaciones dos a dos de la PCR para cada grupo de alteración de los hidratos de carbono.

Variable	Comparación	Valor P
PCR	Normales - Intolerancia	0.8022 ⁽¹⁾
	Normales - DMG	0.0074⁽¹⁾
	Intolerancia - DMG	0.0678 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Prueba de Wilcoxon.

Gráfico Nº 7. Gráfico de caja para PCR según el grado de alteración de hidratos de carbono en la gestante.



Según estos resultados la PCR es significativamente distinta entre el grupo de gestantes que presenta DMG y el grupo de gestantes del grupo control. Los otros grupos, no presentan diferencia significativa entre ellos.

4.1 Relación entre la PCR y el tratamiento con insulina en la gestante con DMG

Como vemos, las gestantes que tuvieron el diagnóstico de DMG tienen valores más altos de PCR que el grupo de gestantes con diagnóstico de intolerancia a los hidratos de carbono y las gestantes del grupo control. En el grupo de las gestantes con DMG, evaluamos si la PCR tiene relación con la intensidad del trastorno hidrocarbonado valorado según el tratamiento recibido, dietético o insulínico. Para ello, clasificamos al grupo caso en 2 grupos: el que recibió tratamiento con insulina (21 gestantes) y el que sólo recibió

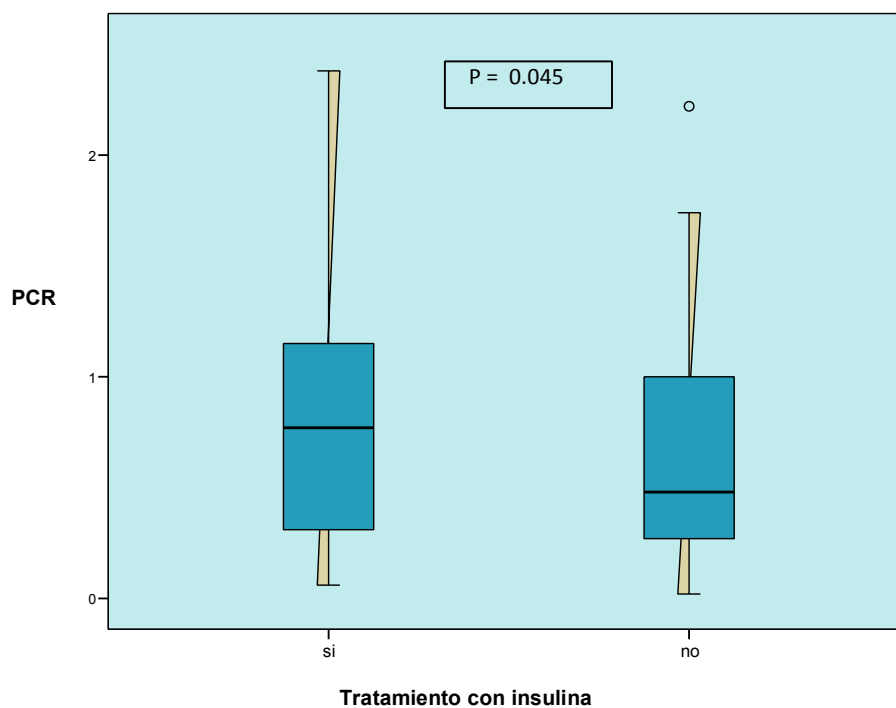
tratamiento dietético (50 mujeres). Los niveles de PCR obtenidos en las mujeres tratadas con insulina fueron prácticamente el doble del valor de la mediana de las gestantes diabéticas tratadas sólo con dieta. El resultado obtenido se muestra en la tabla N° 8 y en el gráfico N° 8.

Tabla N° 8. Relación entre la PCR y el tratamiento en la gestante con DMG.

Variable	Tratamiento	Mediana	P25	P75	Valor P
PCR	Dietético (N = 50)	0.38	0.18	0.77	0.0459⁽¹⁾
	Insulina (N = 21)	0.77	0.31	1.15	

(1)Prueba de Wilcoxon.

Gráfico N° 8. Diagrama de caja que describe la relación entre la PCR en las gestantes con DMG según el tratamiento recibido (insulina o dieta)



5. CORRELACIONES DE LA PCR CON LOS DATOS ANTROPOMETRICOS Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES GESTANTES, ASI COMO CON EL PESO DEL RECIEN NACIDO.

En el total de la población estudiada evaluamos la relación entre la PCR y los datos antropométricos (IMC, ganancia de peso hasta el momento de realizar la SOG 100 g, ganancia de peso durante todo el embarazo), los factores de riesgo cardiovascular (TAS al momento de realizar la SOG y al final del embarazo, TAD al momento de realizar la SOG y al final del embarazo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) y la relación de la PCR con la glucemia basal al momento de realizar la SOG 100 g, el AUC y el índice de resistencia a la insulina (HOMA). También evaluamos la relación en la PCR y el peso del RN y el Z score del peso del RN. Para realizar estas correlaciones, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre cada una de estas variables y el logaritmo de la PCR. La razón de transformar los valores de PCR con logaritmo es que la PCR presenta una distribución muy asimétrica a la derecha. En las tablas Nº 9, 10, 11, 12 y 13 se muestran los coeficientes de correlación y los valores P correspondientes a la prueba que contrasta si el coeficiente de correlación es igual a cero o por el contrario es distinto de cero.

Tabla Nº 9. Coeficiente de correlación de Pearson para la PCR y los datos antropométricos.

Variable	N	Coeficiente de correlación de Pearson	Valor P
IMC previo al embarazo	186	0.3607	0.0000
Ganancia de peso hasta el momento de realizar la SOG	183	- 0.0391	0.5992
Ganancia de peso durante el embarazo	176	- 0.0681	0.3692

Tabla Nº 10. Coeficiente de correlación de Pearson para la PCR y los factores de riesgo cardiovascular.

Variable	N	Coeficiente de correlación de Pearson	Valor P
TAS al momento de realizar la SOG	181	0.155	0.0372
TAD al momento de realizar la SOG	181	0.1239	0.0966
TAS al final del embarazo	181	0.1583	0.0333
TAD al final del embarazo	181	0.1239	0.0966
Colesterol total	186	- 0.0617	0.403
Triglicéridos	186	0.1597	0.0295
Colesterol LDL	186	- 0.0963	0.1908
Colesterol HDL	186	- 0.0643	0.3835

Tabla Nº 11. Coeficiente de correlación de Pearson para la PCR y la glucemia basal, el AUC y el HOMA.

Variable	N	Coeficiente de correlación de Pearson	Valor P
Glucemia basal	184	0.1794	0.0148
AUC	185	0.2305	0.0016
HOMA	186	0.272	0.0002

Tabla Nº 12. Coeficiente de correlación de Pearson para la PCR y el peso del RN y el Z score del peso.

Variable	N	Coeficiente de correlación de Pearson	Valor P
Peso del RN	165	0.0671	0.3915
Z score peso del RN	165	0.0787	0.3152

Observamos que existe una correlación significativa entre la PCR y el IMC previo al embarazo, los valores de TAS tanto en el momento de realizar la SOG como la que se determina al final del embarazo, los triglicéridos, la glucemia basal, el AUC y el HOMA. Para ver de forma gráfica la relación entre la PCR y cada una de las variables mostradas en las tablas Nº 9, 10, 11 y 12 obtenemos los gráficos de dispersión en

los que en el eje Y se muestra el logaritmo de la PRC y en el eje X la variable. (Gráficos N° 9, 10, 11 y 12)

Gráfico N° 9. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el logaritmo de la PCR (eje Y) y la variable evaluada (IMC, ganancia de peso hasta la SOG y ganancia de peso total) en el eje X.

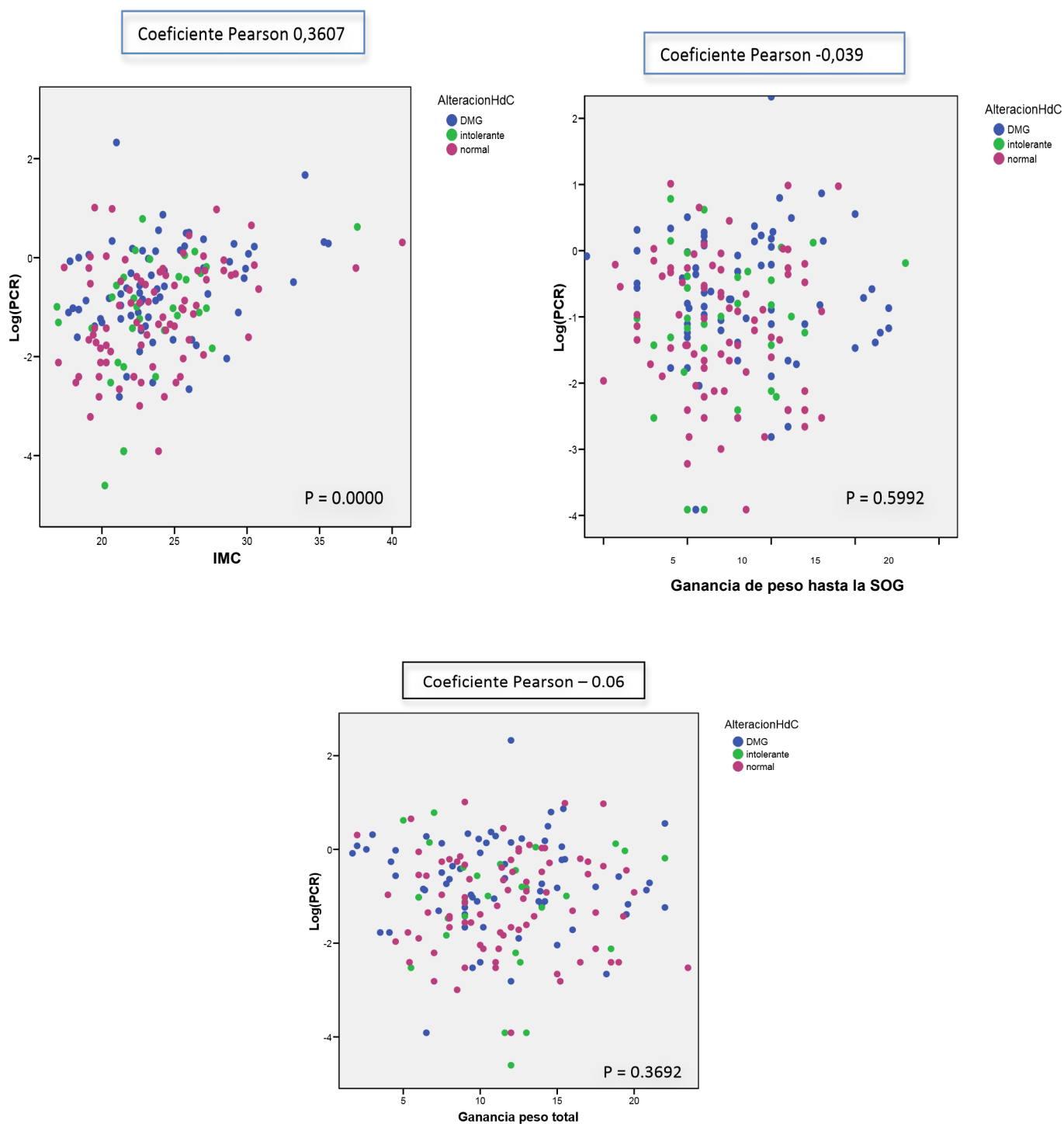


Gráfico N° 10. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el logaritmo de la PCR (eje Y) y la variable (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL) en el eje X.

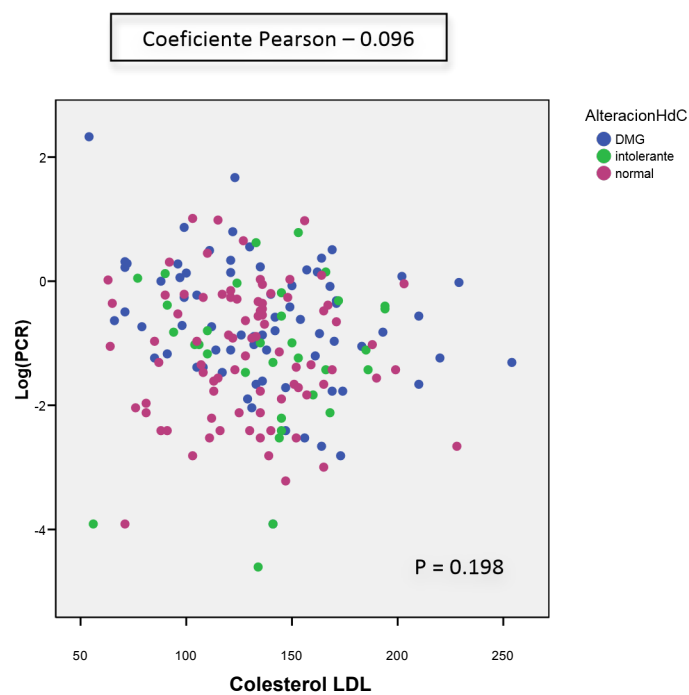
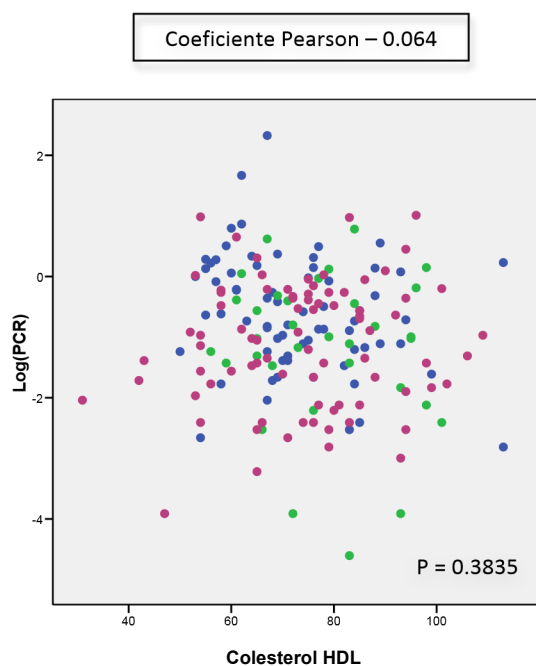
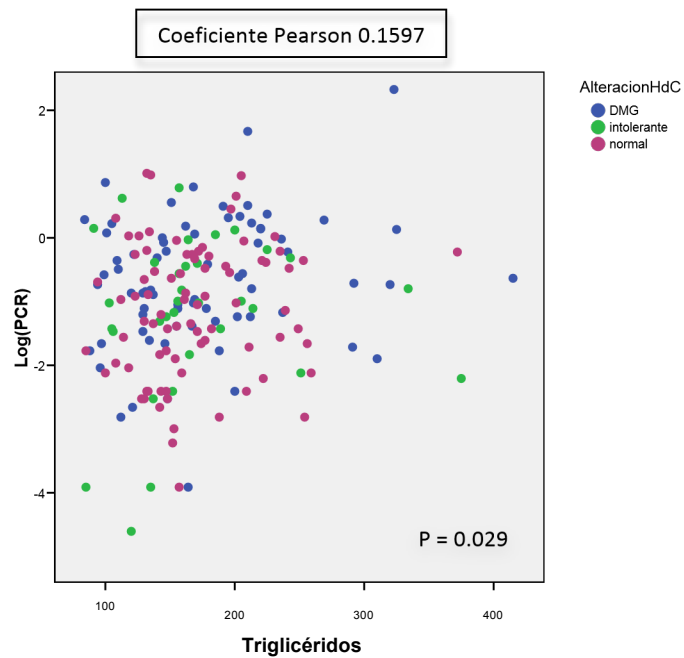
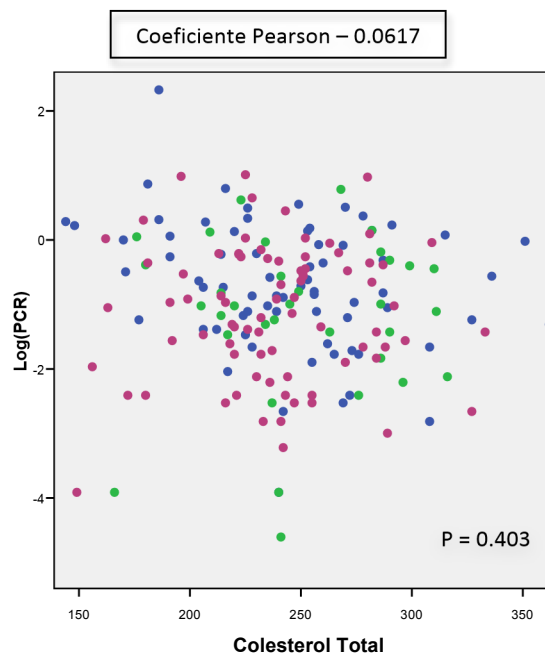


Gráfico Nº 11. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el logaritmo de PCR (eje Y) y la variable (AUC, glucemia basal y HOMA) en el eje X.

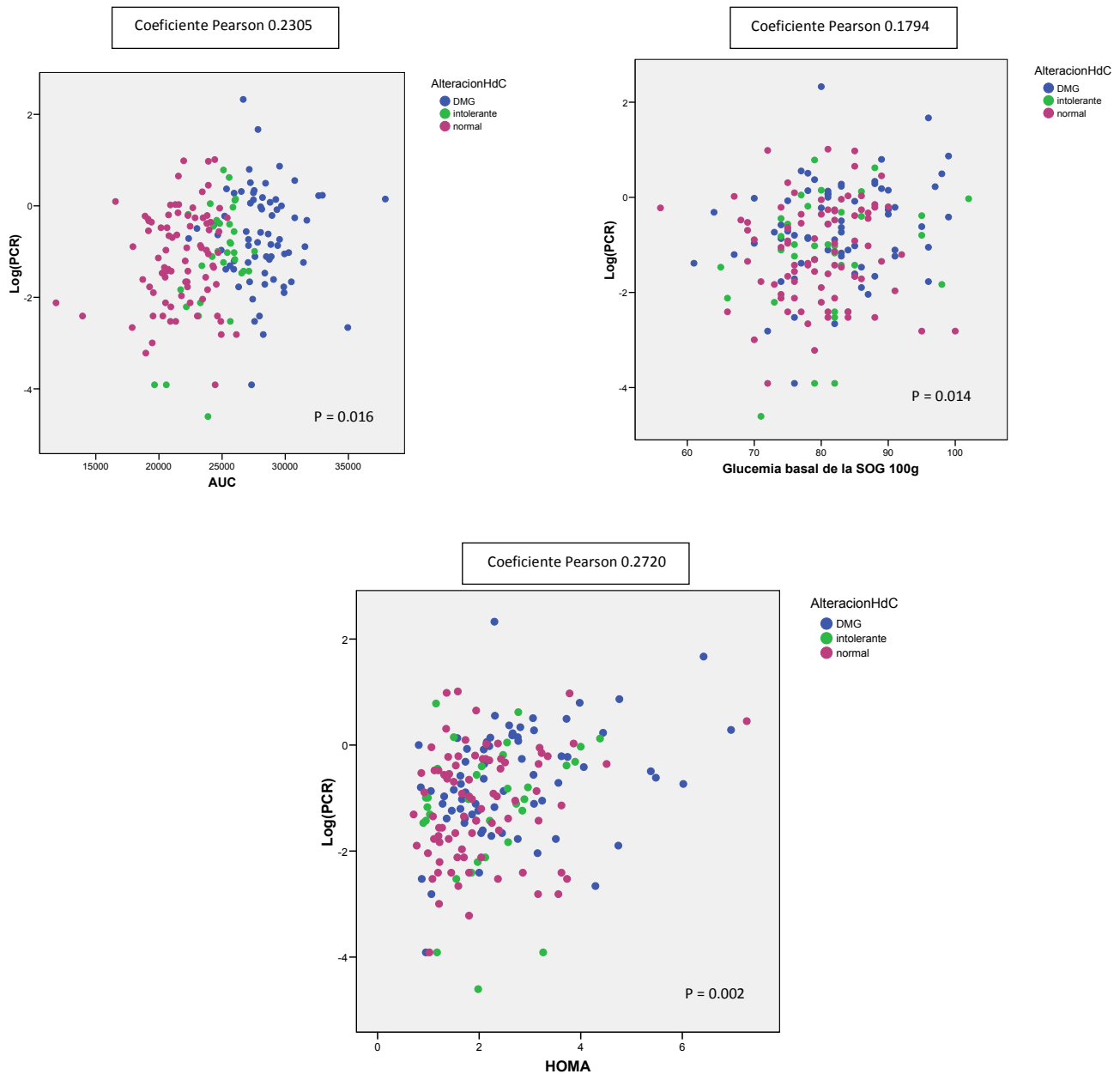
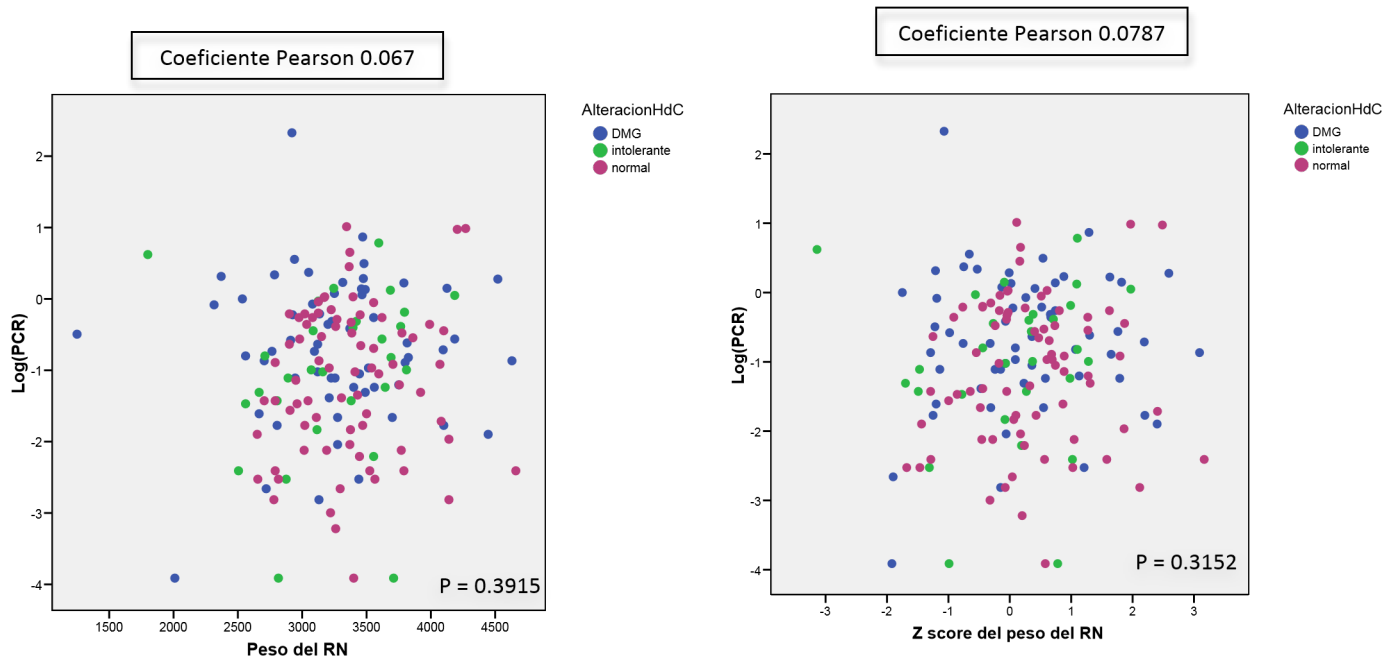


Gráfico N° 12. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el logaritmo de la PCR (eje Y) y la variable (peso del RN y Z score del peso) en el eje X.



5.1 Regresiones lineales para PCR

A continuación, se ajustaron modelos de regresión lineal univariados tomando como variable dependiente el logaritmo de la PCR y como variables independientes aquellas con las que se ha encontrado correlación: IMC, TAS, triglicéridos, glucemia basal, AUC y HOMA (según los datos mostrados en las tablas 9-12). En la tabla N° 13 se resumen los resultados obtenidos con estos modelos. En cada modelo se estima la pendiente que indica cuánto se incrementa la PCR por cada incremento unitario de la variable explicativa. Se muestra la pendiente de la recta estimada, su intervalo de confianza al 95% y el valor P correspondiente a la prueba que contrasta si el coeficiente es igual o distinto de cero. Se muestra también el valor del R cuadrado que indica la proporción de la variabilidad de la PCR que es explicada por el modelo.

Tabla N° 13. Modelos univariados de regresión lineal

	Coeficiente	Intervalo de confianza 95%	Valor P	R cuadrado
IMC	0.093	0.058 0.128	0	0.1301
TAS	0.012	0.001 0.024	0.0333	0.0251
Triglicéridos	0.003	0.000 0.006	0.0295	0.0255
AUC	0	0.000 0.000	0.0016	0.0531
HOMA	0.25	0.122 0.379	0.0002	0.074
Glucemia basal	0.025	0.005 0.046	0.0148	0.0322

En todos los modelos el coeficiente es estadísticamente significativo con lo cual concluimos que la PCR se correlaciona con estas variables. Lo que también vemos es que el R cuadrado es muy pequeño en todos los modelos. La variable con la que se consigue mayor R cuadrado es con el IMC, por lo tanto parece que la variable que mejor explica la PCR a través de una relación lineal es el IMC.

5.2 Regresión lineal multivariable

A continuación estimamos un modelo de regresión lineal multivariable. Para ello tenemos en cuenta las variables en las que se ha obtenido una correlación significativa con la PCR (IMC, TAS, HOMA, AUC, Glucosa basal, Triglicéridos). Al hacer esto, obtenemos el modelo mostrado en la tabla N° 14.

Tabla N° 14. Modelos de regresión multivariable

	Coefficiente	Intervalo de confianza 95%	Valor p
IMC	0.077	0.035 0.119	0.0003
TAS	-0.001	-0.012 0.011	0.8985
Triglicéridos	0.002	0.0000.005	0.0773
HOMA	0.092	-0.0660.250	0.2528
AUC	0.0000	0.0000.000	0.0054
Glucemia basal	-0.002	-0.0240.020	0.8704

R Cuadrado ajustado: valor p = 0.1674

En la tabla N° 14 vemos que hay variables que no son estadísticamente significativas: TAS, HOMA y glucemia basal. A continuación, utilizamos un procedimiento por pasos hacia atrás para identificar aquellas variables más fuertemente asociadas con la PCR. Al hacer esto llegamos al modelo mostrado en la tabla N° 15.

Tabla N° 15. Regresión multivariable

	Coefficiente	Intervalo de confianza 95%	Valor P
IMC	0.091	0.057 0.125	0.000
Triglicéridos	0.003	0.000 0.005	0.0196
AUC ⁽¹⁾	0.062	0.024 0.101	0.0015

R cuadrado ajustado: valor P = 0.1888

(1) El coeficiente indica el incremento por cada 1000 unidades.

Vemos que los coeficientes relativos al IMC, triglicéridos y AUC son muy similares a los de los modelos univariados y que además siguen siendo estadísticamente significativos. El R cuadrado obtenido indica que con este modelo se explica el 19% de la variabilidad de la PCR.

En cuanto a las pendientes tenemos las siguientes estimaciones:

IMC: el coeficiente es 0.091, lo cual quiere decir que por cada incremento unitario en el IMC, se espera un incremento promedio del 9.1% en la PCR.

Triglicéridos: el coeficiente es 0.003, por lo tanto por cada incremento de 1mg/dL en los valores los triglicéridos se espera un incremento promedio del 0.3% en la PCR.

AUC: el coeficiente es de 0.062, lo que quiere decir que por cada 1000 unidades de incremento de la AUC se espera un incremento medio de la PCR del 6.2%

5.3 Regresión lineal múltiple para PCR considerando las alteraciones de los hidratos de carbono

Al realizar un modelo regresión univariable teniendo como variable las alteraciones de los hidratos de carbono se obtienen los resultados mostrados en la tabla N° 16. Como la variable alteración de los hidratos es una variable cuantitativa de tres categorías, una de éstas se toma como referencia (el grupo sin alteraciones).

Tabla N° 16. Regresión lineal univariable para PCR y DMG.

Variable	Coeficiente	Intervalo de confianza 95%	Valor P
Intolerancia	- 0.048	- 0.489 0.393	0.8294
DMG	0.465	0.118 0.812	0.0089

En este caso, el coeficiente relativo a intolerancia a los hidratos no es significativo, lo cual se interpreta como que entre las gestantes con intolerancia y las que no presentan alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado no hay diferencias en lo que a PCR se refiere. En cambio, el coeficiente de correlación relativo a la DMG si es estadísticamente significativo y además este coeficiente es superior a cero lo que indica que los valores medios de PCR son mayores en mujeres con DMG que en gestantes sin esta alteración. Este resultado coincide con las comparaciones que habíamos realizado previamente de la PCR en los tres grupos de gestantes (Tablas N° 5-7).

Si a este modelo añadimos las otras variables con las que se ha obtenido una correlación significativa con la PCR (IMC y triglicéridos), obtenemos los resultados mostrados en la tabla N° 17.

Tabla N° 17. Modelo de regresión multivariable

	Coefficiente	Intervalo de confianza al 95%	Valor P
IMC	0.09	0.55 0.124	0.000
Triglicéridos	0.003	0.000 0.005	0.0316
DMG	0.391	0.068 0.714	0.018

Al realizar este modelo, vemos que los coeficientes relativos al IMC, triglicéridos y DMG son muy similares a los de los modelos univariados y que además siguen siendo estadísticamente significativos.

6.CORRELACIONES DEL IMC CON LA EDAD Y CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES GESTANTES.

Tras realizar el modelo de regresión multivariable y como el IMC es la variable que mayor R cuadrado presenta, hemos evaluado las correlaciones entre el IMC y la edad y los factores de riesgo cardiovascular. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla N° 18.

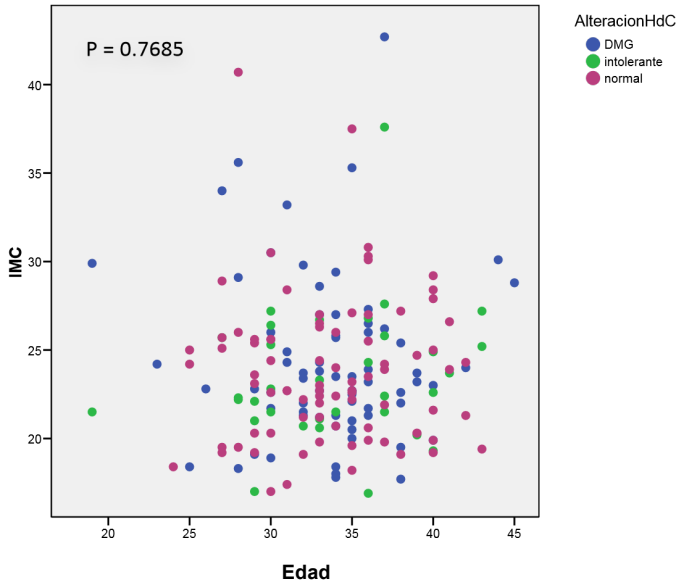
Tabla N° 18. Correlaciones entre el IMC y los factores de riesgo cardiovascular.

	N	Coeficiente	Valor P
Edad	186	0.0217	0.7685
TAS al momento de realizar SOG	181	0.3702	0.000
TAD al momento de realizar SOG	181	0.3735	0.000
TAS al final del embarazo	181	0.3751	0.000
TAD al final del embarazo	181	0.3735	0.000
Glucemia basal al realizar SOG	186	0.2647	0.0003
AUC	186	0.0423	0.5679
HOMA	186	0.4213	0.000
Colesterol total	186	- 0.2143	0.0034
Colesterol LDL	186	- 0.1807	0.0136
Colesterol HDL	186	- 0.1807	0.0136
Triglicéridos	186	0.0217	0.7684
PCR	186	0.2159	0.0031

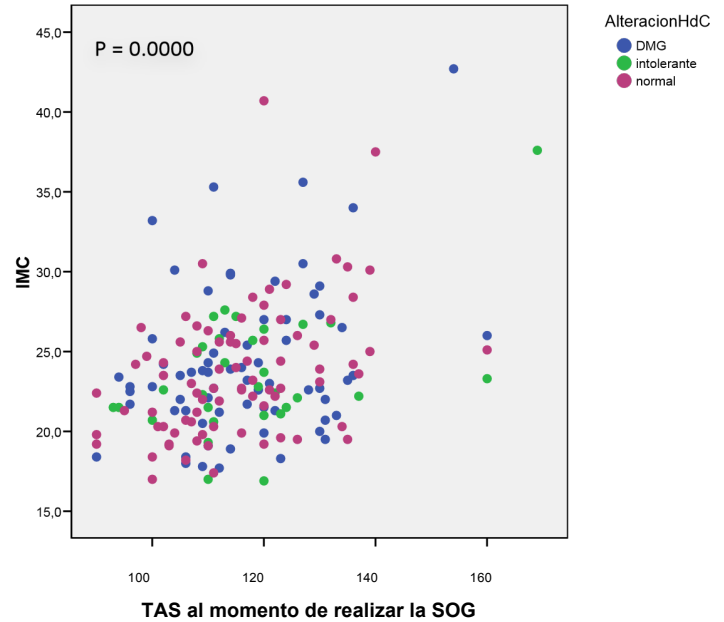
Como vemos, el IMC se correlaciona de forma positiva con los valores de TAS y TAD tanto en el momento de realizar la SOG como al final del embarazo, con la glucemia basal de la SOG, el HOMA y la PCR, mientras que los valores de colesterol total y sus fracciones tienen una correlación negativa. Los gráficos de dispersión se muestran a continuación (Gráfico N° 13).

Gráfico Nº 13. Cuadros de dispersión que muestra a relación entre el IMC y la edad, TAS y TAD al momento de realizar la SOG., la TAS y TAD al final del embarazo, la glucemia basal de la SOG, AUC, el colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, HOMA y PCR (logaritmo de PCR).

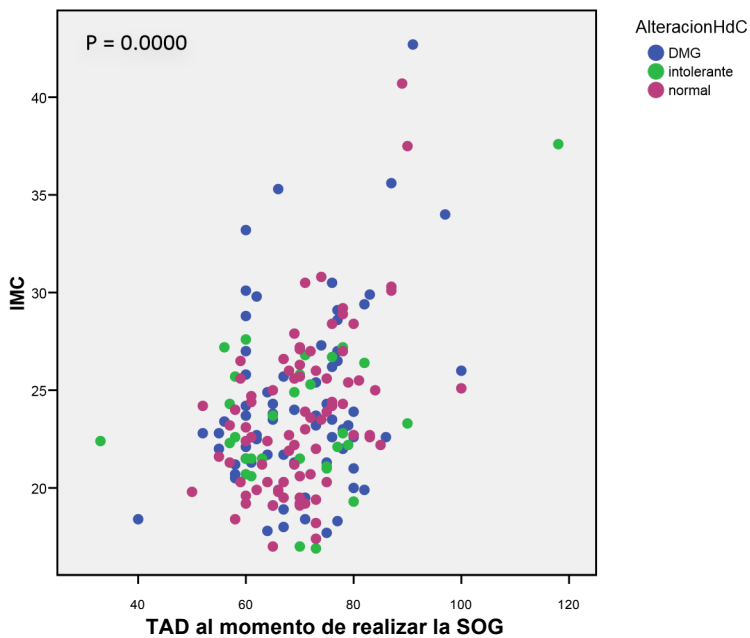
Coeficiente Pearson 0,0217



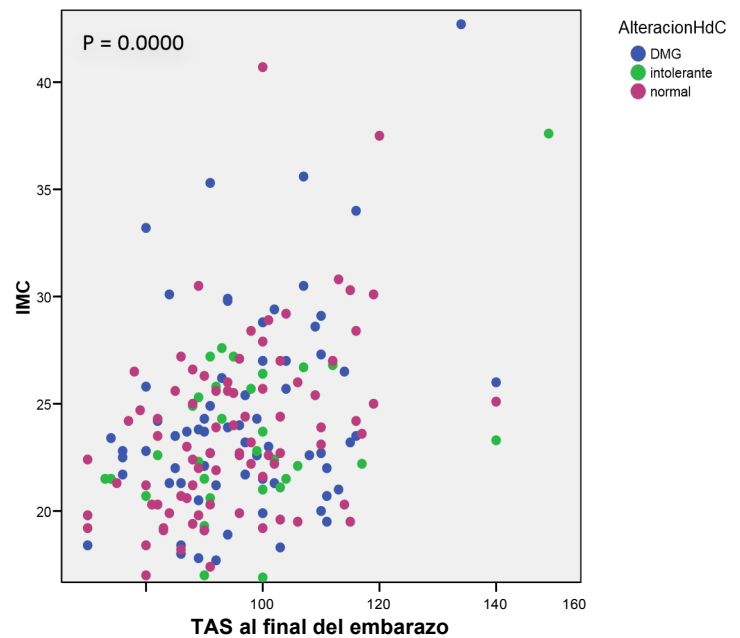
Coeficiente Pearson 0,3702



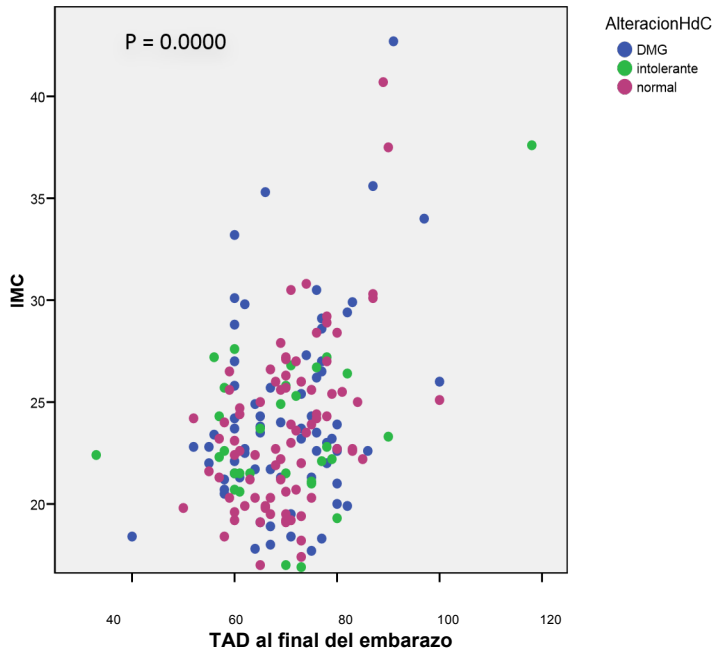
Coeficiente Pearson 0,3735



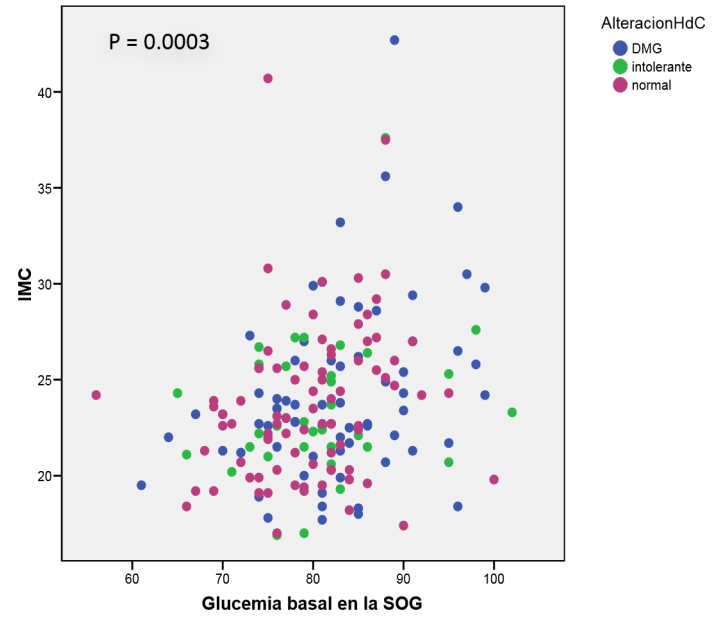
Coeficiente Pearson 0,3751



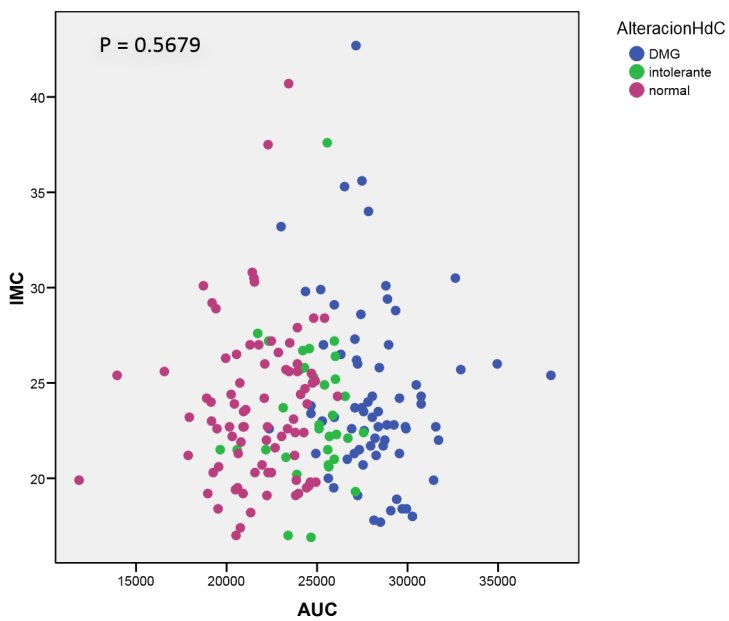
Coeficiente Pearson 0,3735



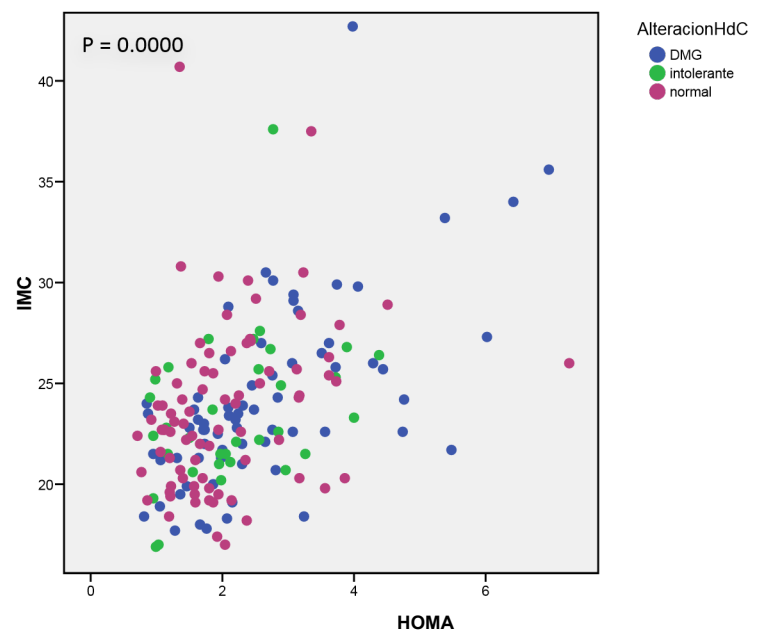
Coeficiente Pearson 0,2647



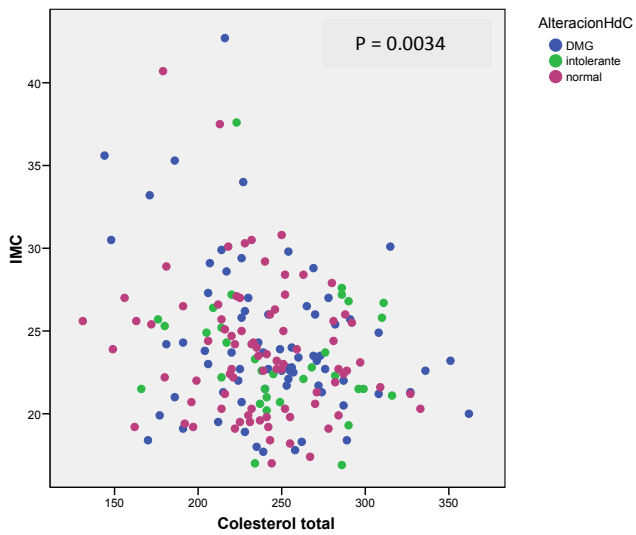
Coeficiente Pearson 0,0423



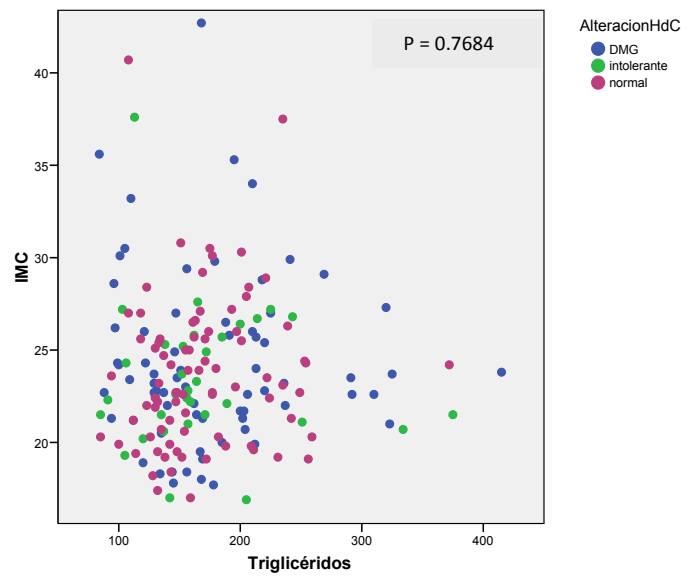
Coeficiente Pearson 0,4213



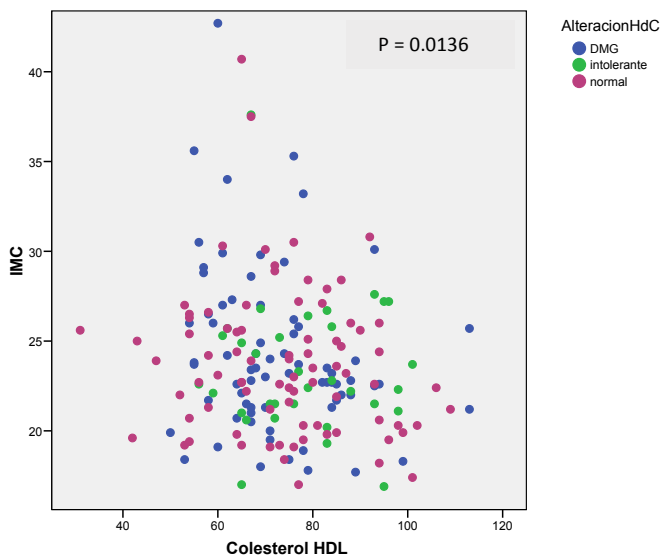
Coeficiente Pearson – 0,2140



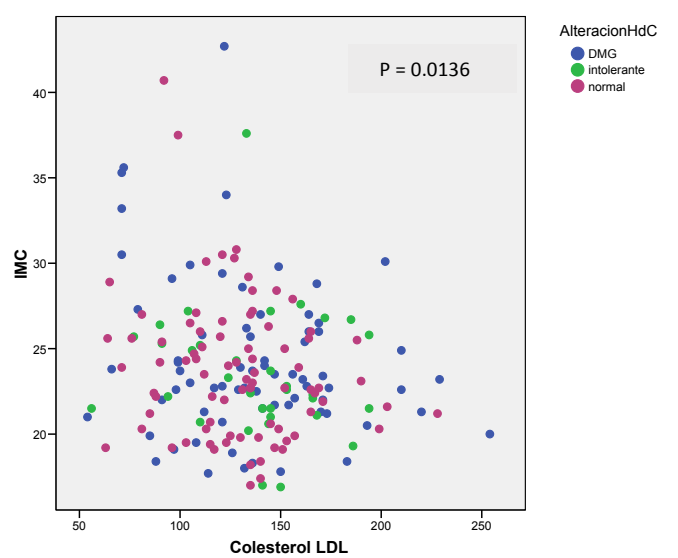
Coeficiente Pearson 0.0217

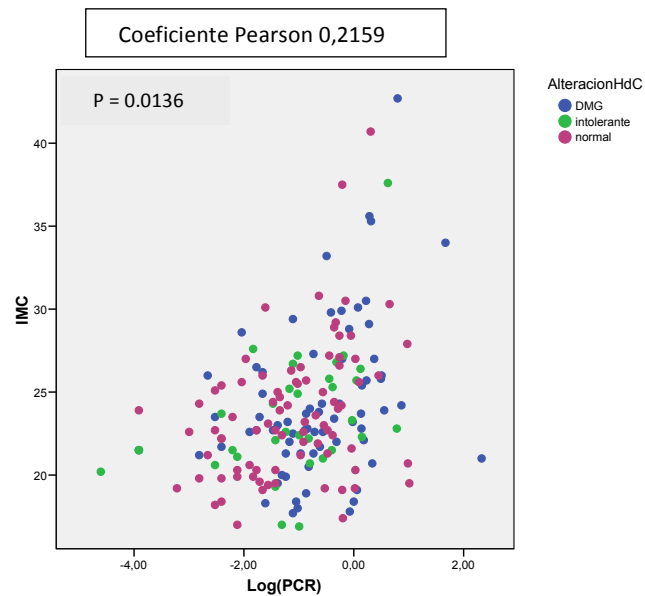


Coeficiente Pearson – 0,1807



Coeficiente Pearson – 0,1807





7. VALORACION POSTPARTO DE LAS MUJERES QUE TUVIERON DMG

A los cuatro meses del parto acudieron a reevaluación 50 mujeres de un total de 71 gestantes con DMG. Tras realizar la nueva sobrecarga oral con 75 g de glucosa, 2 (4%) mujeres fueron diagnosticadas de glucemia basal alterada, 3 (6%) de intolerancia los hidratos de carbono y 2 (4%) de DM2. Cuarenta y tres mujeres (86%) fueron normoglucémicas. Los resultados que presentamos a continuación corresponden a las 50 mujeres que acudieron a la reevaluación.

7.1 Características antropométricas, perfil lipídico y marcadores de inflamación subclínica.

En primer lugar comparamos las características antropométricas, el perfil lipídico y los marcadores de inflamación subclínica durante el embarazo y 4 meses después del parto en las mujeres que acudieron a la reevaluación.

En la tabla N° 19 se muestran los resultados antropométricos. Se objetivó diferencia entre la media del peso registrada durante el embarazo y la obtenida a los 4 meses del parto, siendo el peso en el postparto casi 8 Kg más que durante el embarazo. En la tabla N° 20 se muestran los valores del perfil lipídico en las mujeres durante el embarazo y cuatro meses después del parto. Los niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos disminuyeron significativamente respecto a los observados durante el embarazo.

En la tabla N° 21 se muestran los resultados de insulina, el índice de resistencia a la insulina calculado como HOMA y la PCR como mediana y cuartil 25 y 75 debido a la falta de distribución normal de estas variables. Se objetivó una tendencia a que estas variables disminuyeran tras el parto, pero sin alcanzar significado estadístico.

Tabla N° 19. Tabla comparativa de variables antropométricas en las gestantes con DMG: al momento del diagnóstico de DMG y 4 meses después del parto.

Variable	Embarazo		Postparto		Valor P
	Media	DS	Media	DS	
Peso	62,61	14,22	70,18	24,59	0,0325
IMC	23,98	5,01	24,98	10,74	0,5330

Tabla Nº 20. Tabla comparativa de variables de factores de riesgo cardiovascular en las gestantes con DMG durante el embarazo y 4 meses después del parto.

Variable	Embarazo		Postparto		Valor P
	Media	DS	Media	DS	
Colesterol total	249,00	41,63	183,36	33,02	0,0000
HDL	74,81	13,97	58,45	13,30	0,0000
LDL	141,51	37,83	107,06	26,18	0,0000
Triglicéridos	163,45	50,55	89,26	56,36	0,0000

Tabla Nº 21. Tabla comparativa de insulina, HOMA y PCR en el grupo de gestantes con DMG durante el embarazo y 4 meses después del parto.

Variable	Embarazo			Postparto			Valor P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Insulina	9,99	8,87	15,06	7,53	4,96	9,68	0,5306
HOMA	2,04	1,63	3,08	1,51	0,96	2,22	0,6263
PCR	0,42	0,28	0,86	0,18	0,03	0,42	0,0818

7.2 Correlación de la PCR con los factores de riesgo cardiovascular.

También evaluamos las relaciones de la PCR con las variables antropométricas y los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres que fueron diagnosticadas de DMG y que acudieron a la reevaluación transcurrido los 4 meses del parto. En la tabla Nº 22 se muestran las correlaciones de Spearman entre la PCR y cada variable valorada. La PCR se correlacionó de forma significativa con el HDL colesterol, insulina y HOMA.

Tabla N° 22. Correlación de PCR con variables antropométricas y factores de riesgo cardiovascular.

Variable	N	Coeficiente de Spearman	Valor P
Peso (4 meses postparto)	50	0.2284	0.1269
IMC	50	0.257	0.0746
Colesterol total	50	-0.1455	0.3133
HDL	50	-0.452	0.001
LDL	50	0.0151	0.9169
Triglicéridos	50	0.1408	0.3294
Insulina	50	0.2997	0.0345
HOMA	50	0.3011	0.0336

7.3 Hiperglucemia vs normoglucemia en el postparto.

Se compararon niveles de PCR, insulina y otros factores de riesgo cardiovascular del grupo de mujeres que presentaron alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en el postparto con los valores obtenidos en las mujeres que normalizaron la glucemia (43 mujeres). En la tabla N° 23 se presentan las variables que se pueden describir mediante media y desviación estándar y en la tabla N° 24 son las que se deberían describir mediante mediana y cuartiles. Debido a que uno de los grupos es pequeño (tan solo hay 7 mujeres con hiperglucemia), todas las comparaciones se han realizado mediante la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 23. Tabla que compara las variables antropométricas y el perfil lipídico en las mujeres con normoglucemia vs las mujeres que mantuvieron la hiperglucemia en el control postparto.

Variable	Normoglucemia (N= 43)		Hiperglucemia (N = 7)		Valor P
	Media	DS	Media	DS	
Peso	66.21	13.17	70.34	25.31	0.9418
IMC	24.57	3.97	26.87	9.1	1.000
Colesterol total	200.57	32.94	178.88	32.86	0.1658
HDL	66.29	7.09	58.33	13.9	0.0572
LDL	120.43	29.83	102.93	26.08	0.1572
Triglicéridos	69.29	32.39	88.17	58.78	0.3992
Glucosa basal (SOG 75g)	86.57	19.17	84.65	9.91	0.3341
Glucosa 120' (SOG 75g)	102.05	21.01	158.71	47.57	0.0011

La tabla N° 23 muestra que no existen diferencias en cuanto al peso, IMC y perfil lipídico entre los dos grupos de mujeres tras el parto. La única variable que tiene significación estadística es la que corresponde a la glucosa a los 120 minutos después de una sobrecarga con 75g de glucosa. Este valor, como cabría esperar, es mayor en las mujeres que mantienen la hiperglucemia tras el parto.

Tabla N° 24. Tabla comparativa de insulina, HOMA y PCR entre las mujeres que tuvieron normoglucemia vs las que presentaron hiperglucemia.

Variable	Normoglucemia (N= 43)			Hiperglucemia (n = 7)			Valor P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Insulina	6.94	4.87	9.33	7.02	5.67	12.12	0.6373
HOMA	1.41	0.88	2.04	1.61	1.21	2.46	0.3046
PCR	0.16	0.05	0.44	0.02	0.01	0.22	0.1707

La tabla N° 24 muestra que la insulina y el HOMA son mayores en las mujeres que permanecen con hiperglucemia tras el parto sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. La tabla tampoco muestra diferencias en los valores de PCR en los dos grupos.

También hemos realizado una comparación entre aquellas mujeres con DMG que tras el parto normalizaron la tolerancia a la glucosa con aquellas que mantuvieron algún tipo de alteración en el metabolismo hidrocarbonado. Se han comparado los resultados antropométricos, la PCR y los factores de riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de la DMG y tras los 4 meses del parto al realizar la nueva SOG.

En la tabla Nº 25 se muestran los resultados antropométricos y del perfil metabólico. Las mujeres que tras el parto mantuvieron alguna alteración en la homeostasis glucídica tuvieron mayor ganancia de peso que las mujeres que normalizaron los valores de glucemia. Ambos grupos redujeron los niveles de colesterol total y LDL colesterol.

Tabla Nº 25. Comparaciones con prueba paramétrica de los parámetros metabólicos (T de student)

Grupo	Variable	Embarazo		Postparto		Valor P
		Media	DS	Media	DS	
Hiperglucemia	Peso	62.87	13.91	70.34	25.31	0.05
	IMC	24.21	5.15	26.87	9.1	0.047
	Colesterol total	246.61	43.91	178.88	32.86	0.000
	HDL	74.43	12.37	58.33	13.9	0.000
	LDL	140.14	40.82	102.93	26.08	0.000
Normoglucemia	Peso	62.84	11.86	66.21	13.17	0.0612
	IMC	23.24	3.58	24.57	3.97	0.0667
	Colesterol total	255.57	24.48	200.57	32.94	0.0084
	HDL	78	21.23	66.29	7.09	0.1413
	LDL	145.71	15.04	120.43	29.83	0.0471

Tabla N° 26. Comparaciones con prueba no paramétrica (Wilcoxon)

		Embarazo			Postparto			Valor P
Grupo	Variable	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Hiperglucemia	Triglicéridos	147	127.5	187.5	52	50.5	84.5	0.0156
	PCR	0.81	0.31	1.18	0.02	0.01	0.22	0.0156
	Insulina	12.43	10.97	18.65	7.02	5.67	12.12	0.2188
	HOMA	2.76	2.36	3.96	1.61	1.21	2.46	0.1094
Normoglucemia	Triglicéridos	153	129	180.5	63	50.5	109.8	0.0000
	PCR	0.36	0.25	0.68	0.16	0.05	0.44	0.0004
	Insulina	9.79	8.39	13.85	6.94	4.87	9.33	0.0001
	HOMA	1.9	1.49	2.85	1.41	0.88	2.04	0.0065

En la tabla N° 26 se muestran los valores de triglicéridos, PCR, insulina y HOMA de los dos subgrupos de mujeres. Tras el parto, ambos grupos disminuyeron de forma significativa los valores de triglicéridos y de PCR pero solo en el grupo de mujeres que normaliza los valores de glucosa tras el parto, se observa también una disminución significativa de los valores de insulina y HOMA. Sin embargo, las mujeres que permanecen con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado tras el parto (siete mujeres), redujeron pero no significativamente sus valores séricos de insulina.

A continuación describimos otro estudio comparativo entre las mujeres que normalizaron la glucemia y aquellas que no lo hicieron tras el parto, en el que se analizaron las diferencias obtenidas entre los valores de las distintas variables obtenidas en el momento del diagnóstico de la DMG y los valores obtenidos a los 4 meses del parto al realizar la nueva SOG. Este estudio se realizó con objeto de comprobar los cambios observados en el apartado anterior.

En las tablas N° 27 y N° 28 se muestran los resultados de dichas diferencias. Podemos observar que la PCR tiene una tendencia a una mayor reducción en las mujeres que mantuvieron hiperglucemia tras el parto, si bien esta tendencia no alcanza significación estadística. Las demás variables no fueron diferentes entre los dos grupos de mujeres. Por tanto, con arreglo a este segundo

análisis parece que las mujeres que tras el parto permanecen con alteración del metabolismo hidrocarbonado no difieren significativamente de aquellas que normalizan la tolerancia a la glucosa en relación a los parámetros antropométricos, lipídicos, de sensibilidad a la insulina ni de actividad proinflamatoria valorada por los niveles séricos de PCR.

Tabla Nº 27. Comparaciones con prueba paramétrica (*T* de student)

	Hiperglucemia		Normoglucemia		Valor P
Variable	Media	DS	Media	DS	
Peso	7.62	24.16	3.37	3.88	0.2989
IMC	2.87	8.97	1.23	1.45	0.2807
Colesterol total	- 66.43	40.28	- 55	37.73	0.487
HDL	- 16.43	12.65	- 11.71	18.3	0.3968
LDL	- 35.52	33.31	- 25.29	26.86	0.445

Tabla Nº 28. Comparaciones con prueba no paramétrica (Wilcoxon)

	Hiperglucemia			Normoglucemia			Valor P
Variable	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Triglicéridos	- 95	- 134.5	- 43.5	- 75	- 105.5	- 46.25	0.5203
PCR	- 0.19	- 0.34	- 0.09	- 0.45	- 0.85	- 0.30	0.0538
Insulina	- 3.46	- 5.85	- 0.73	- 2.47	- 9.5	0.2	0.9221
HOMA	- 0.56	- 1.24	- 0.02	- 1.74	- 2.18	- 0.02	0.3388

7.4 Alguna variable permite predecir la hiperglucemia tras una DMG?

Quisimos saber si alguna de las variables estudiadas en el momento del diagnóstico de la DMG podría guardar una relación con el posterior desarrollo de hiperglucemia. Para ello realizamos un estudio comparativo de los valores de las diferentes variables entre el grupo de gestantes con DMG que posteriormente desarrollaron hiperglucemia y el grupo de mujeres con DMG que normalizaron la glucemia postparto. En las tablas Nº 29 y Nº 30 se muestran los resultados de tales comparaciones. No se observó

ninguna asociación por lo que no parece que los valores de estas variables en el momento del diagnóstico de la DMG puedan ayudar a predecir un mayor o menor riesgo de presentar hiperglucemia tras el parto. Este análisis está muy limitado por el número tan bajo de mujeres que presenta el grupo que mantiene la hiperglucemia.

Tabla Nº 29. Alguna variable predice la aparición de DM2 tras el parto?

	Hiperglucemia		Normoglucemia		
Variable	Media	DS	Media	DS	Valor P
Peso	62.87	13.91	62.84	11.86	0.9961
IMC	24.21	5.15	23.34	3.58	0.671
Colesterol total	246.61	43.91	255.57	24.48	0.671
HDL	74.43	12.37	78	21.23	0.6786
LDL	140.14	40.82	145.71	15.04	0.5119

Tabla Nº 30. Alguna variable predice la aparición de DM2 tras el parto?

	Normoglucemia			Hiperglucemia			Valor P
Variable	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Triglicéridos	153	129	180.5	147	127.5	187.5	0.9672
PCR	0.36	0.25	0.68	0.81	0.31	1.18	0.3519
Insulina	9.79	8.39	13.85	12.43	10.97	18.65	0.2031
HOMA	1.9	1.49	2.85	2.76	2.36	3.96	0.094

DISCUSION

El embarazo se caracteriza por una resistencia a la insulina que se inicia en la segunda mitad del embarazo y que progresa durante el mismo de manera que en el tercer trimestre los niveles de insulinoresistencia son similares a los que se observan en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La mayoría de las mujeres que son diagnosticadas de DMG presentan una disfunción crónica de la célula beta y mayor resistencia a la insulina que la gestante sin esta complicación.

El diagnóstico de DMG identifica a una población de mujeres jóvenes con riesgo de desarrollar DM2 con el tiempo. Por ello, la evaluación postparto de mujeres que han tenido DMG puede revelar defectos metabólicos que caracterizan la DM2 como resistencia a la insulina y disfunción de la célula β ⁽³²⁾. Se cree que el defecto crónico en las células β juega un papel central en la determinación del riesgo futuro de desarrollar diabetes tipo 2. Los factores que se han asociado con el riesgo de desarrollar DM2 en mujeres que han tenido DMG son el IMC pregestacional, la severidad de la hiperglucemia al diagnóstico, la recurrencia de DMG en otros embarazos y la raza. De todos estos, el IMC pregestacional parece ser particularmente importante emergiendo como un factor con el mayor riesgo atribuible⁽⁸⁵⁾.

En nuestro trabajo, no hemos encontrado diferencias en cuanto a la edad, el IMC pregestacional, el número de embarazos, la raza ni los antecedentes familiares de diabetes entre el grupo de mujeres que presentan DMG, el grupo que presenta intolerancia a los hidratos de carbono y el grupo de mujeres con una SOG normal. En cambio, Wolf *et al*⁽⁸⁶⁾ en su estudio para evaluar el valor predictivo de la PCR en el primer trimestre del embarazo en el desarrollo de diabetes gestacional, describen que las gestantes que tuvieron DMG presentaron mayor IMC pregestacional que aquellas que no presentaron esta complicación. También encontraron diferencias en la raza, así la mayoría de las gestantes que tenía DMG tenía una raza diferente a la caucásica. Al igual que en nuestro trabajo, Wolf *et al* no encontraron

diferencias en cuanto a la edad ni el número de embarazos en todas las gestantes incluidas en su estudio. Por otra parte, el trabajo realizado por Ozuguz *et al* con el objetivo de evaluar la presencia de inflamación subclínica y la presencia de aterosclerosis en gestantes con DMG diagnosticadas entre la semana 24-28 de gestación, no encontraron diferencias en cuanto a la edad, la paridad ni la ganancia de peso total durante el embarazo entre las gestantes que presentaron DMG y las gestantes sin esta complicación pero si encontraron diferencias en relación al IMC pregestacional el cual era mayor en las gestantes con DMG. También encontraron diferencias en cuanto a la historia familiar de diabetes mellitus siendo ésta más frecuente en el grupo de mujeres con DMG.

1. Complicaciones del embarazo y complicaciones perinatales

La DMG se ha asociado con complicaciones maternas y neonatales, entre ellas destaca la presencia de polihidramnios, la cual es 30 veces más frecuente en gestantes con DMG que en gestantes sin esta complicación⁽⁸⁷⁾. La etiología del polihidramnios en la diabetes gestacional probablemente se relacione con la poliuria fetal por el incremento de diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia fetal. Se considera que la presencia de polihidramnios es un buen marcador del grado de control metabólico materno. Las tasas de mortalidad perinatal y morbilidad son mayores en la gestante que presenta ambas complicaciones (DMG y polihidramnios) si se comparan con gestantes que solo presentan DMG. Por esta razón, la cuantificación del líquido amniótico, la evaluación del crecimiento fetal y del control metabólico en la gestante con DMG son parámetros importantes y útiles que ayudan a seleccionar a las gestantes con alto riesgo de complicaciones⁽⁸⁸⁾. En nuestro trabajo, la presencia de polihidramnios fue muy escasa, solo 3 pacientes de toda la muestra presentó esta complicación y ninguna de ellas pertenecía al grupo de DMG lo que podría indicar un adecuado control metabólico en las gestantes que fueron diagnosticadas de DMG. Un estudio realizado por Nordim NM *et al*⁽⁸⁹⁾ para evaluar la relación entre las complicaciones maternas y fetales en mujeres con DMG, intolerancia a los hidratos de carbono y glucemia basal alterada, no encontraron diferencias en la presencia de polihidramnios entre estos 3 grupos. Otro trabajo realizado por Xu ZM *et al*⁽⁹⁰⁾ con el objetivo de evaluar la relación entre el volumen de líquido amniótico en gestantes con y sin

DMG, encontraron que las gestantes con DMG tienen mayor índice de líquido amniótico (16.1 +/- 4.6 cm vs 12.7 +/- 3.2 cm) (P < 0.01) pero sin llegar a presentar polihidramnios.

La pre-eclampsia es una complicación del embarazo que se caracteriza por la aparición *de novo* de hipertensión y proteinuria y que en ocasiones, progresa a fallo multiorgánico. Afecta al 2-5% de los embarazos y es una de las patologías que aumentan la morbilidad y mortalidad fetal, neonatal y materna. Las mujeres que presentan pre-eclampsia tienen mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en el futuro. La disminución de la presión de perfusión uterina durante el embarazo y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos son los factores que favorecen la aparición de la pre-eclampsia⁽⁷⁸⁾.

En los últimos años, diversos trabajos han demostrado que la adiponectina y la leptina tienen un papel importante en el embarazo normal y en las complicaciones del mismo incluyendo la DMG y la pre-eclampsia. El trabajo realizado por Bodmer-Roy S *et al*⁽⁹¹⁾ para evaluar las complicaciones del embarazo en gestantes con DMG encontraron que la pre-eclampsia se encontraba en el 6,5% de las gestantes que tenían DMG (de un total de 186 gestantes) mientras que en las mujeres sin DMG la frecuencia de pre-eclampsia fue de 2.7% (de un total de 372 gestantes)(P = 0.07). Por otro lado, una revisión sistemática realizada por Wendland *et al*⁽⁹²⁾ que incluyó estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos con un total de 44 820 gestantes y evaluó la relación entre la DMG y la presencia de complicaciones durante el embarazo, encontró que la frecuencia de preeclampsia fue de 1,69% (IC 95% 1,31-2,18).

En nuestro trabajo, no encontramos diferencias en la frecuencia de la preeclampsia en los grupos evaluados, así la pre-eclampsia fue descrita en el 2.9% de las mujeres con DMG y en el 2.4% de las pacientes sin DMG (P = 0,5765).

Las infecciones del tracto urinario son muy frecuentes durante el embarazo con una prevalencia que varía entre el 5-10%. La bacteriuria ocurre en el 27% de los embarazos y es más frecuente en los primeros meses de gestación y se ha relacionado con el aumento de la frecuencia de parto prematuro, bajo peso al nacimiento y mayor mortalidad perinatal. La

bacteriuria asintomática puede evolucionar a cistitis o pielonefritis hasta en un 40% de los casos por lo que en toda gestante se debería evaluar de forma rutinaria la presencia de bacteriuria por medio de cultivos de orina. La relajación del músculo liso y la subsecuente dilatación ureteral que acompañan el embarazo facilitan el ascenso de las bacterias desde la vejiga hasta el riñón⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾. Rizk DE *et al*⁽⁹⁵⁾ estudiaron la prevalencia de infecciones del tracto urinario en el segundo trimestre del embarazo en 447 gestantes, de las cuales 149 tenían DMG y 298 no. La prevalencia de infecciones del tracto urinario que incluía la presencia de bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis aguda fue de 11.4% en las mujeres con DMG y de 8.72% en las gestantes sin DMG ($P = 0.7$) y concluyeron que la DMG no se asocia con el aumento de riesgo de presentar infecciones del tracto urinario ni de aumento de morbilidad materna o perinatal.

En nuestro trabajo, la infección del tracto urinario fue diagnosticada en el 14.5% en las gestantes con DMG, en el 9.3% en el grupo de intolerantes y en el 9.8% del grupo control, sin presentar diferencias estadísticas entre los tres grupos evaluados ($P = 0,5765$).

En cuanto a la cesárea y la macrosomía en el recién nacido, la revisión realizada por Wendland *et al*⁽⁹²⁾ que incluyó a 44 820 gestantes encontró que la incidencia de cesárea fue de 1,23 (IC 95% 1,01-1,51) y de macrosomía fue de 1,81 (IC 95% 1,47-2,22) en el grupo de gestantes con diagnóstico de DMG. Otro estudio prospectivo realizado por Sermer M *et al*⁽⁹⁶⁾ realizado en 3 836 gestantes de las cuales 145 tenían DMG, encontró que las gestantes con DMG presentaban mayores incidencias de parto por cesárea (29,6% vs 20.2%, $P = 0,03$) y de macrosomía (28.7% vs 13.7%, $P < 0,001$) si se comparaban con el grupo de gestantes sin DMG. Sun WJ *et al*⁽⁹⁷⁾ realizaron un estudio retrospectivo para evaluar las complicaciones maternas y neonatales en 1411 gestantes que presentaban metabolismo anormal de la glucosa durante el embarazo (777 gestantes con DMG y 634 con intolerancia a los hidratos de carbono) y comparó los resultados con un grupo de 19 013 gestantes con metabolismo normal de la glucosa. Tras evaluar los resultados, concluyó que la incidencia de macrosomía no fue diferente en los 3 grupos analizados ($P > 0,05$) pero la tasa de mortalidad perinatal fue mayor en el grupo con DMG que en el grupo con intolerancia a los hidratos de carbono (1.14% vs 0,78%, $P < 0,01$) mientras que la incidencia de hipoglucemia

neonatal fue similar en los 3 grupos evaluados. Nordin NM *et al*⁽⁸⁹⁾ realizaron un estudio retrospectivo donde incluyeron a 149 gestantes con alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y 149 gestantes sin esta alteración y evaluaron la presencia de complicaciones maternas y perinatales. En su trabajo encontraron que las gestantes con DMG presentaban mayor incidencia de macrosomía mientras que el grupo que presentaba intolerancia a los hidratos de carbono, presentaba mayor incidencia de cesárea que el grupo con DMG.

Kintiraki *et al*⁽⁹⁸⁾ realizaron un estudio caso control con el objetivo de comparar las complicaciones perinatales en gestantes con DMG y un grupo sano. En su trabajo no encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de RN PEG entre los grupos evaluados (10.5% de RN PEG en el grupo de DMG y 9.0% en el grupo sano, $p=0.524$). De la misma manera, el trabajo realizado por Most *et al*⁽⁹⁹⁾ quienes evaluaron el impacto de la DMG en el crecimiento fetal en 200 gestantes, concluyeron que la tasa de RN PEG fue similar en el grupo de mujeres que presentan DMG y en las gestantes sanas.

Opara PI *et al*⁽¹⁰⁰⁾ evaluó la morbilidad y mortalidad en hijos de madres con DMG concluyendo que la hipoglucemia se presenta en el 63,8% de los hijos de las gestantes con DMG mientras que la hiperbilirrubinemia en el 57,4%. El estudio realizado por Bo S. *et al*⁽¹⁰¹⁾ evaluó las complicaciones neonatales en 150 mujeres con DMG, 100 con intolerancia a los hidratos de carbono y 100 gestantes sin ninguna de estas complicaciones. La presencia de hiperbilirrubinemia neonatal fue mayor en las gestantes que presentaban algún grado de alteración de los hidratos de carbono que en las gestantes sin esta complicación.

En nuestro estudio, la tasa de cesárea fue similar en los 3 grupos evaluados. En cuanto a las complicaciones neonatales, la presencia de macrosomía fetal y la de RN PEG también fue similar en los 3 grupos estudiados lo que podría indicar un adecuado control metabólico en las gestantes con DMG. La ictericia neonatal la complicación más descrita y presente en el grupo de gestantes con intolerancia a los hidratos de carbono.

2. Factores de riesgo cardiovascular en la gestante con DMG.

La DMG se considera como un estado prediabético. A pesar de que la mayoría de las gestantes con DMG presentan una tolerancia normal a la glucosa después del parto, algunas mantienen alteraciones en el metabolismo de la glucosa y por tanto tienen mayor riesgo de presentar diabetes tipo 2 después del parto. Así, las mujeres que han tenido DMG tienen 7 veces más probabilidad de presentar DM2 hasta 22-28 años después del parto que las gestantes sin DMG y también tienen mayor probabilidad de presentar hipertensión e hiperlipidemia⁽¹⁰²⁾. Además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM2 y de hipertensión, la DMG también aumenta el riesgo de arterioesclerosis y enfermedad coronaria⁽¹⁰³⁾. Se ha sugerido que este riesgo aumentando puede ser debido al perfil lipídico que se observa en la gestante con DMG⁽¹⁰⁴⁾. El estudio realizado por Tarim *et al*⁽¹⁰⁵⁾ con el objetivo de determinar el grado de aterosclerosis subclínica en mujeres con DMG demostró que las gestantes con DMG presentan valores séricos más altos de triglicéridos, VLDL y homocisteína que las gestantes sin DMG pero no encontraron diferencias con respecto a las concentraciones séricas de colesterol total, HDL, LDL e insulina. Otro trabajo realizado por Knopp *et al*⁽¹⁰⁶⁾ demostraron que las gestantes con DMG presentaban valores séricos más altos de triglicéridos y valores más bajos de HDL que las gestantes sin DMG. Koukkou *et al*⁽¹⁰⁷⁾ describieron aumento en las concentraciones de triglicéridos en suero y valores más bajos de LDL en las gestantes con DMG. El trabajo realizado por Rizzo *et al*⁽¹⁰⁸⁾ con el objetivo de evaluar el perfil lipídico en gestantes y que incluyó a 27 gestantes con DMG y 23 sin DMG entre la semana 24-28 de embarazo no encontró diferencias entre las concentraciones plasmáticas de lípidos incluyendo el LDL colesterol, HDL ni los triglicéridos entre los dos grupos evaluados. En nuestro trabajo, el perfil lipídico que incluyó los valores de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, y triglicéridos fue muy similar en las gestantes en los tres grupos evaluados sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

La gestación induce resistencia a la insulina la cual va aumentando conforme progresa el embarazo acercándose al grado de resistencia que se observa en personas no gestantes con DM2. Ryan *et al*⁽¹⁰⁹⁾ demostró que las mujeres con DMG y glucemia basal alterada tenían menor sensibilidad a la insulina en el tercer trimestre comparado con gestantes sin DMG. Kautzky-Miller *et al*⁽¹¹⁰⁾ y Homko *et al*⁽¹¹¹⁾ también han publicado trabajos donde concluyen que las mujeres con DMG presentan mayor resistencia a

la insulina comparado con gestantes sin esta complicación. Por otra parte, Catalano *et al*⁽¹¹²⁾ utilizando el clamp euglicémico, no pudo demostrar diferencias en la sensibilidad a la insulina entre mujeres con y sin DMG. Aunque en el trabajo de Catalano la sensibilidad a la insulina fue 22% menor en mujeres con DMG, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En nuestro trabajo, el índice de resistencia a la insulina también es mayor en las gestantes con DMG lo cual concuerda con los estudios previos realizados previamente comentados. Evaluando todos estos resultados en conjunto podemos concluir que las gestantes que presentan DMG tienen mayor resistencia a la insulina que las gestantes sin esta complicación.

3. Marcadores de inflamación subclínica en la gestante con DMG

La PCR es un reactante de fase aguda y un marcador de inflamación sistémica. Se regula gracias a la acción de la IL-6, una citoquina asociada al reclutamiento de macrófagos y monocitos en las placas de aterosclerosis. En los últimos años, los valores séricos elevados de la PCR se han asociado con el aumento del riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y el aumento de riesgo de desarrollo de enfermedad vascular periférica tanto en hombres como en mujeres⁽⁴⁸⁾⁽⁶⁶⁾⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾. También se ha descrito una asociación positiva entre los marcadores de inflamación sistémica y la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad central⁽¹¹⁵⁾⁽¹¹⁶⁾. Por ejemplo, el estudio prospectivo realizado por Barzilay *et al*⁽⁵⁶⁾ que incluyó a personas mayores de 65 años concluyó que los valores séricos elevados de PCR están asociados con la aparición de diabetes en un periodo de 3-4 años de seguimiento en este grupo de población. Otro de los estudios diseñados para evaluar la PCR como predictor de diabetes fue el West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)⁽⁴⁹⁾. Este estudio se realizó en hombres de mediana edad y los autores concluyeron que la PCR predice el desarrollo de diabetes en este grupo poblacional independientemente de los factores de riesgo establecidos; así valores de PCR mayores de 4.18mg/dl se asociaron con un aumento de hasta 3 veces del riesgo de presentar diabetes tipo 2. Hu FB *et al*⁽⁶³⁾ realizó un estudio caso-control para evaluar diversos marcadores inflamatorios y el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres concluyendo que el valor elevado de la PCR es un predictor independiente del desarrollo de

diabetes tipo 2. Varios estudios epidemiológicos, la mayoría de ellos transversales, han demostrado que existe una relación entre los marcadores inflamatorios y la resistencia a la insulina⁽⁶²⁾.

La DMG y la DM2 comparten factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos. La DMG, una forma de hiperglucemia que se presenta durante el embarazo representa un importante factor de riesgo para el desarrollo posterior de DM2 y la inflamación podría estar implicada en su patogénesis. Algunos estudios han demostrado que las mujeres con antecedente de DMG presentan marcadores inflamatorios más elevados que mujeres que no han presentando DMG⁽¹¹⁷⁾⁽¹¹⁸⁾.

Wolf *et al*⁽⁸⁶⁾ realizaron un estudio prospectivo evaluando los valores de PCR como predictores de la aparición de DMG. Ellos analizaron los valores de PCR entre la semana 10 y 12 de gestación en 1672 gestantes de las cuales 69 fueron diagnosticadas de DMG y encontraron que las gestantes que presentaban mayores valores de PCR tenían mayor riesgo de desarrollar DMG a lo largo del embarazo. El estudio retrospectivo realizado por Kim *et al* analizando los datos del NHANES III (third National Health and Nutrition Examination Survey)⁽¹¹⁹⁾ comparó los marcadores de inflamación (ferritina, leucocitos y PCR) en un grupo de mujeres sanas, un grupo de mujeres con antecedente de DMG y otro grupo de mujeres con diabetes tipo 2 y concluyeron que no existía diferencia significativa entre los valores de los marcadores de inflamación evaluados entre las mujeres con antecedente de DMG y las mujeres sanas. En su análisis también encontraron que las mujeres con diagnóstico de DMG y DM2 tenían valores elevados de estos marcadores siendo éstos más elevados en la mujeres con DM2. La diferencia fue significativa solo para los valores de ferritina y no para los valores de PCR ni leucocitos.

Ozuguz *et al*⁽⁷⁵⁾ realizaron un estudio prospectivo caso-control con el objetivo de investigar la relación entre la inflamación subclínica y aterosclerosis en mujeres con DMG. Para ello midieron los valores de PCR entre la semana 24-28 de gestación y encontraron que los valores de PCR eran significativamente más elevados en las mujeres que presentaban DMG que en aquellas que no tenían esta patología. Además, encontraron una relación positiva entre los valores de PCR y la glucosa plasmática basal, el índice de resistencia a la insulina y el IMC pregestacional. Por otra parte, Retnakaran *et al*⁽⁷⁶⁾ realizaron otro estudio para determinar la relación

entre la PCR y la DMG al momento de realizar el diagnóstico de diabetes gestacional. En su trabajo no encontraron ninguna relación entre los valores de PCR y el diagnóstico de DMG pero si encontraron que los valores de PCR correlacionaban de forma positiva con el IMC materno pregestacional y los valores de glucosa e insulina en ayunas.

En nuestro trabajo hemos encontrado diferencia entre los valores de la PCR en los grupos evaluados, siendo éstos más elevados en el grupo de gestantes que presentaba algún grado de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y la mayor diferencia se encontró entre el grupo de gestantes que presentaron DMG y el grupo de gestantes con tolerancia normal a la glucosa. Al evaluar solo el grupo de gestantes con DMG, aquellas que requirieron insulina como parte del tratamiento de la DMG son las que tuvieron los valores más elevados de PCR. Esto parece apoyar la idea de que la inflamación subclínica se asocia al estado hiperglucémico, y es mayor cuanto más deterioro glucémico existe.

También encontramos relación entre los valores de PCR y el IMC pregestacional, la glucemia basal, la TAS en el momento del diagnóstico de la DMG y al final del embarazo, el índice de resistencia a la insulina, el AUC y los triglicéridos. Todo ello definiría la presencia de síndrome metabólico en la gestante con DMG y dado que la PCR se relaciona con todos ellos, podríamos decir que la gestante con DMG que tiene valores elevados de PCR presenta también componentes del síndrome metabólico.

Debido a que el 50-60% de mujeres con sobrepeso y obesidad ganan mayor peso durante el embarazo que lo recomendado por el Instituto de Medicina en el 2009⁽¹²⁰⁾, evitar la excesiva ganancia ponderal podría disminuir la retención del peso en el postparto para embarazos futuros disminuyendo el ciclo de obesidad que afecta a la madre y a su descendencia.

4.Control postparto

La DMG aumenta el riesgo de presentar diabetes en el periodo postparto y se estima que este riesgo varía entre 17 y 63% entre los 5-16 años después del embarazo⁽¹²¹⁾. En el trabajo que mencionamos previamente realizado por Ozuguz *et al*⁽⁷⁵⁾ se evaluaron los valores de PCR, insulina, perfil lipídico y el grosor de la íntima media carotídea en

61 gestantes con DMG y 40 gestantes sanas. En este estudio, cincuenta y cinco mujeres con DMG fueron evaluadas un año después del parto. De este grupo de mujeres, el 3,6% de ellas tuvo glucemia basal alterada, 12.7% intolerancia a los hidratos de carbono, 9% DM2 y 61.8% fueron normoglucémicas. En nuestro trabajo, el 4% de las mujeres que tuvieron DMG continuaron con glucemia basal alterada en la revisión postparto, el 6% con intolerancia a los hidratos de carbono y 4% fueron diagnosticadas de DM2. Nuestra prevalencia fue menor que la descrita por Ozuguz pero ello puede ser debido a que evaluamos a las gestantes 4 meses después del parto mientras que Ozuguz las evaluó doce meses después. En España, Pallardo F⁽¹²²⁾ evaluó a 788 mujeres que habían tenido DMG entre los 3-6 meses del periodo postparto y encontró que, tras realizar una SOG con 75g de glucosa, el 74.6% tuvo un resultado normal, 5.8% fueron diagnosticadas de glucemia basal alterada, 10.4% intolerancia a los hidratos de carbono y el 5.4% de diabetes. En este caso, nuestros resultados son muy similares a los obtenidos por Pallardo salvo el que corresponde a la intolerancia a los hidratos de carbono siendo nuestra prevalencia menor que la descrita por su grupo.

Cuando analizamos el peso después del parto, vemos que las mujeres tienen una media de 8 Kg más de peso a los 4 meses del parto y esta diferencia alcanza significación estadística. Sabemos que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la aparición de DM2. Si bien estas mujeres no pueden ser catalogadas de obesas (es posible que más de una tenga un IMC mayor de 25), si presentan una media de 8Kg más de peso que el que presentaban durante el embarazo y este mayor peso asociado al antecedente de DMG aumenta el riesgo de presentar DM2 con el tiempo.

Cuando se compararon los parámetros metabólicos y de inflamación subclínica en las pacientes con DMG en el momento del diagnóstico y un año después del parto, Ozuguz *et al* observaron importantes mejoras en términos de insulina, HOMA, PCR, triglicéridos y LDL colesterol. En nuestro trabajo, al evaluar a todas las gestantes que tuvieron DMG y comparar los valores del perfil lipídico durante el embarazo y después del parto observamos que en todas ellas, los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos son menores que

los observados en la gestación y esta diferencia es significativa por lo que podemos concluir que todos estos valores disminuyen tan pronto como a los 4 meses del parto. Este cambio en el perfil lipídico probablemente sea secundario al cambio hormonal que existe tras el parto. En cuanto a la insulina, HOMA y PCR, nuestro trabajo no demuestra cambios después del parto. Si bien, durante el embarazo estos valores eran más altos en las gestantes que fueron diagnosticadas de DMG, no podemos saber si éstos retornan a la normalidad ya que no tenemos un grupo control en el postparto que nos permita hacer este análisis. Sin embargo, al no existir diferencia entre los valores obtenidos en el embarazo y en el control postparto, podríamos concluir que tanto la insulina, el HOMA y la PCR permanecen elevados en las mujeres que fueron diagnosticadas de DMG.

Al analizar de forma separada a las mujeres que tras el parto continúan con hiperglucemia y se comparan con aquellas que retornan a la normoglucemia, Ozuguz observó que el IMC pregestacional, la ganancia de peso en el primer año del postparto y los niveles de PCR fueron mayores en las pacientes que continuaron con hiperglucemia que en aquellas que retornaban a la normoglucemia. Con los datos obtenidos en nuestro estudio y al comparar a las mujeres que mantienen la hiperglucemia con aquellas que retornan a la normoglucemia (según los resultados de la tabla N° 23) vemos que tanto el peso a los 4 meses del parto y el IMC es mayor en las mujeres que continúan con hiperglucemia. Estos parámetros (mayor peso e IMC) podrían considerarse como signos de alerta de hiperglucemia mantenida en las mujeres con antecedente de DMG. Estos datos sugieren un modelo en el cual la obesidad desencadena una respuesta de inflamación sistémica llevando a la resistencia a la insulina y alteraciones glucémicas. Varios estudios han establecido la relación entre la obesidad y la elevación de los marcadores de inflamación subclínica concluyendo que la obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado⁽¹²³⁾⁽¹²⁴⁾⁽¹²⁵⁾.

En cuanto al perfil lipídico: el colesterol total, el HDL, LDL, triglicéridos y el índice de resistencia a la insulina, éstos tienen valores más elevados en el grupo de mujeres que permanece con hiperglucemia pero esta diferencia no alcanza significación estadística y ello puede ser debido al escaso número de pacientes de este grupo.

Con respecto a la PCR al analizar los valores obtenidos durante el embarazo y después del parto, vemos que las mujeres que mantienen la hiperglucemia presentaban valores de PCR más altos (PCR = 0.81) durante la gestación que aquellas que retornan a la normoglucemia (PCR = 0.36, P = 0.01). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ozuguz lo que podría indicar que las mujeres diagnosticadas de DMG y que presentan valores más altos de PCR durante el embarazo, tienen mayor probabilidad de mantener la hiperglucemia tras el parto. Por otra parte, Retnakaran *et al*⁽⁷⁶⁾ evaluó la relación entre la PCR y la DMG en 189 gestantes. De ellas, cuarenta y ocho fueron diagnosticadas de DMG, treinta y nueve de intolerancia a los hidratos de carbono y 93 normales. En su trabajo no pudo establecer la relación entre los valores séricos de PCR y el diagnóstico de DMG al momento de realizar la SOG pero concluyeron que los valores elevados de PCR si correlacionaban con el IMC pregestacional. El trabajo realizado por Löbner *et al*⁽¹²¹⁾ en mujeres que tuvieron DMG y en el que midieron los valores de PCR nueve meses después del parto demostró que los valores de PCR eran mayores en mujeres que presentaban diabetes postparto que en aquellas que se mantenían como no diabéticas. En este estudio, las mujeres con valores de PCR mayores de 0.8mg/l tenían mayor riesgo de presentar diabetes en el periodo postparto y el riesgo de diabetes postparto se incrementaba con el aumento de PCR. Estos resultados apoyan la idea de que la DMG puede considerarse como una manifestación temporal del síndrome metabólico asociado a obesidad, resistencia a la insulina, alteración del perfil lipídico e hiperglucemia. Gestantes con valores elevados de PCR durante el embarazo deberían ser informadas acerca del riesgo de desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono o DM2 en el futuro.

La relación que existe entre la inflamación subclínica y la DMG puede ser explicada por los siguientes mecanismos: 1) la resistencia a la insulina que progresa a lo largo del embarazo como resultado de los

efectos antiinsulínicos de las hormonas placentarias (cortisol y lactógeno placentario humano) y del tejido adiposo materno en las mujeres con DMG, 2) la glicosilación que ocurre como resultado de la hiperglucemia y que contribuye a un aumento de estrés oxidativo. Estos, junto con la activación de macrófagos resultan en aumento de los valores séricos de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral y todos éstos aumentan la producción de PCR⁽¹²⁶⁾. El TNF-alfa y la IL-6, ambos marcadores inflamatorios, raramente se encuentran elevados en la DMG y cuando esto ocurre, el aumento es causado por el estrés oxidativo y por la inflamación que se asocian a la hiperglucemia⁽¹²⁷⁾. Por otra parte, la obesidad juega un rol importante tanto el desarrollo de DMG y de DM2 mediante una inflamación subclínica crónica, la activación a bajo grado de los reactantes de fase aguda y la alteración de la adipocinas. El aumento del tejido graso corporal ha sido asociado con la inflamación y necrosis del adipocito, hipoxia y secreción de quimoquinas. Todo esto favorece a que los macrófagos infiltren el tejido adiposo y que secreten citoquinas que activan la secreción de agentes mediadores de la inflamación especialmente IL-6 y PCR. Estas, junto a otras moléculas como la IL-6 y el PAI-1 favorecen la alteración del metabolismo con hiperglucemia, resistencia a la insulina y finalmente DM2⁽¹²⁸⁾. El rol fisiopatológico de las proteínas inflamatorias parece ser una alteración gradual de la función de la célula beta y un incremento de la resistencia a la insulina lo cual resulta en una regulación ineficaz de la glucosa plasmática y la subsecuente hiperglucemia que aparece meses o años que siguen al embarazo.

CONCLUSIONES

1. Las gestantes que desarrollan DMG presentan un cierto grado de inflamación subclínica traducido en aumento de la PCR.
2. Las gestantes con DMG que precisan insulina para el control metabólico presentan mayor componente inflamatorio que aquellas que solo precisan tratamiento dietético.
3. Las gestantes diagnosticadas de DMG con mayores niveles de PCR circulante presentan características clínicas de un síndrome metabólico y podrían precisar tanto ellas como sus hijos de un seguimiento postparto y a lo largo de los años en aras de evitar futuras complicaciones de tipo metabólico y cardiovascular.
4. Los cambios en el metabolismo hidrocarbonado que presentan las gestantes con DMG pueden verse cuatro meses después del parto. Ello es importante porque permite un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano en el caso de hiperglucemia o de diabetes tipo 2.
5. Las mujeres con DMG y que tras el parto ganan más peso presentan mayor riesgo de continuar con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Por ello, es importante que las gestantes adopten estilos de vida saludables con el objetivo de reducir peso en el postparto y así disminuir el riesgo de DM2.
6. Se confirma la asociación existente entre resistencia a la insulina y el estado de inflamación subclínica.
7. La PCR es un indicador importante de inflamación subclínica en la disregulación del metabolismo hidrocarbonado.

ABREVIATURAS

ANOVA: prueba del análisis de la varianza

AUC: área bajo la curva

CETP: proteína transportadora de éster de colesterol

CV: coeficiente de variación

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DMG: Diabetes mellitus gestacional

ECV: enfermedad cardiovascular

GAD-65: Glutamic acid decarboxilasa

HAPO: The Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcome

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HDL: High density lipoprotein

HL: Lipasa hepática

HOMA: Homeostasis model assessment

HSP: proteínas del shock térmico

ICAM: soluble intercelular adhesión molecule

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

IRS-1: Insulin receptor substrate tipo 1

ITU: infección del tracto urinario.

LDL: Low density lipoprotein

LPH: Lactógeno placentario humano

LPL: Lipoprotein lipasa

MODY: Maturity-onset Diabetes of the Young

NF- κ B: Nuclear factor κ B

PAI-1: Activador del plasminógeno 1

PCR: Proteína C reactiva

PEG: pequeño para edad gestacional

RN: recién nacido

SOG: sobrecarga oral de glucosa

TAD: presión arterial diastólica

TAS: presión arterial sistólica

TG-VLDL: Lipoproteínas ricas en triglicéridos

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

VCAM: soluble vascular adhesión molecule

VLDL: Very low-density lipoprotein

BIBLIOGRAFIA

1. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1256S - 61S.
2. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol.* 1999;17(2):119-25.
3. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):903-16.
4. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(4):259-70.
5. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SS. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(4):483-8.
6. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care.* 2011;34(7):1660-8.
7. Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):875-84.
8. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):913-9.
9. Lockitch G, Wadsworth LD. *Handbook of Diagnostic Biochemistry and Hematology in Normal Pregnancy.* Taylor & Francis; 1992. 256 p.
10. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(2):430-4.

11. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
12. Zorzano A, Lasunción MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism.* 1986;35(4):297-303.
13. Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes.* 1991;40 Suppl 2:99-105.
14. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes - role of the adipokines. *Curr Mol Med.* 2005;5(3):333-9.
15. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):2-11.
16. Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):8-15.
17. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes.* 1999;48(9):1807-14.
18. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(1):87-98.
19. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes.* 2000;49(4):603-10.
20. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest.* 2001;107(2):181-9.

21. Lain KY, Catalano PM. Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006;4(2):91-100.
22. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
23. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):176-85.
24. Díez JJ, Grande C, Pallardo LF, de la Morena ML, Ibars MT. [Detection of gestational diabetes with the 50-gram glucose test: prevalence and relationship with to factors]. *Med Clínica*. 1989;93(2):41-5.
25. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48(6):1135-41.
26. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
27. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes at a Lower Cost in a Large Cohort of Pregnant Women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442-50.
28. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care*. 1980;3(3):402-9.
29. Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, Lambrinoudaki I, Sifakis S, Creatsas G. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:458610.

30. Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EA. Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1990;13(5):478-82.
31. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2342-8.
32. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-91.
33. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):989-93.
34. Fisher DE. Fetal and neonatology endocrinology. En Jameson JL, Groot LJD. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 5ª ed. Philadelphia. Elsevier Health Sciences; 2010. p. 3369-86.
35. Sánchez LF. Adaptaciones metabólicas en la gestación normal. En Sánchez LFP. *Diabetes y embarazo*. Edika-Med, S.L.; 2008. p3-14.
36. Pérez-Ferre N, Fernández D, Torrejón MJ, Del Prado N, Runkle I, Rubio MA, et al. Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetric outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain. *J Diabetes*. 2012;4(4):432-8.
37. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr*. 2010;104(6):775-87.
38. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
39. Rice GE, Illanes SE, Mitchell MD. Gestational diabetes mellitus: a positive predictor of type 2 diabetes? *Int J Endocrinol*. 2012;2012:721653.
40. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1505S - 1519S.
41. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):349-61.

42. De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2439-50.
43. Bentley-Lewis R. Late cardiovascular consequences of gestational diabetes mellitus. *Semin Reprod Med*. 2009;27(4):322-9.
44. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.
45. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet*. 1996;347(8996):227-30.
46. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.
47. Pallardo LF. Evolución postparto de la diabetes gestacional. En Sánchez LFP. *Diabetes y embarazo*. Edika-Med, S.L.; 2008, p 268-380.
48. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
49. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(5):1596-600.
50. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
51. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004;109(11):1349-53.
52. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlén G, Szamosi A, Landou C, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet*. 1987;2(8549):3-9.

53. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(12):2066-71.
54. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart Br Card Soc*. 2004;90(3):264-9.
55. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41(10):1241-8.
56. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001;50(10):2384-9.
57. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
58. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 2001;119(3):122-7.
59. Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2002;155(1):65-71.
60. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
61. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001;286(3):327-34.
62. Duncan BB, Schmidt MI. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(1):7-17.

63. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004;53(3):693-700.
64. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-7.
65. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
66. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.
67. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004;109(7):837-42.
68. Nettleton JA, Katz R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(3):428-40.
69. Kang ES, Kim HJ, Kim YM, Lee S, Cha BS, Lim SK, et al. Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66 Suppl 1:S115-20.
70. Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e72-9.
71. Di Cianni G, Ghio A, Resi V, Volpe L. Gestational diabetes mellitus: an opportunity to prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in young women. *Womens Health Lond Engl*. 2010;6(1):97-105.

72. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3983-8.
73. Kautzky-Willer A, Fasching P, Jilma B, Waldhäusl W, Wagner OF. Persistent elevation and metabolic dependence of circulating E-selectin after delivery in women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4117-21.
74. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
75. Ozuguz U, Isik S, Berker D, Arduc A, Tutuncu Y, Akbaba G, et al. Gestational diabetes and subclinical inflammation: evaluation of first year postpartum outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):426-33.
76. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3507-12.
77. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32(8):601-4.
78. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
79. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008;78(1):93-100.
80. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(21):361-7.
81. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejó A, Copil Copil A, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age]. *An Pediatr a Barc Spain* 2003. 2008;68(6):544-51.
82. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from

fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

83. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1602-7.
84. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care*. 1994;17(2):152-4.
85. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1199-205.
86. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(3):819-24.
87. Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Evans AT 3rd. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic, 1950-79. *Diabetes Care*. 1984;7(6):539-47.
88. Nobile de Santis MS, Radaelli T, Taricco E, Bertini S, Cetin I. Excess of amniotic fluid: pathophysiology, correlated diseases and clinical management. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2004;75 Suppl 1:53-5.
89. Nordin NM, Wei JWH, Naing NN, Symonds EM. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006;32(1):107-14.
90. Xu Z-M, Wu L-F. [Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume and neonatal birth weight in pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006;41(11):724-8.
91. Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):746-52.

92. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:23.
93. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Semin Perinatol*. 1977;1(1):25-40.
94. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol*. de 2001;11(1):55-9.
95. Rizk DE, Mustafa N, Thomas L. The prevalence of urinary tract infections in patients with gestational diabetes mellitus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(5):317-21; discussion 321-2.
96. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B33-42.
97. Sun W-J, Yang H-X. [Maternal and fetal outcomes in pregnant women with abnormal glucose metabolism]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(6):377-81.
98. Kintiraki E, Goulis DG, Mameletzi S, Kamas S, Athanasiadis A, Assimakopoulos E, et al. Large- and small-for-gestational-age neonates born by women with gestational diabetes mellitus diagnosed by the new IADPSG criteria: a case-control study of 289 patients and 1 108 controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2013;121(5):262-5.
99. Most O, Langer O. Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012;25(11):2458-63.
100. Opara PI, Jaja T, Onubogu UC. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into a special care baby unit in Port Harcourt, Nigeria. *Ital J Pediatr*. 2010;36(1):77.

101. Bo S, Menato G, Gallo M-L, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(4):335-40.
102. O'Sullivan JB. The Boston gestational diabetes studies: Review and Perspectives. En Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM, International Colloquium on Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn IV*. Springer-Verlag; 1989. p 287-94.
103. Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE, et al. History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J Diabetes Complications*. 1999;13(4):216-23.
104. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(2):134-42.
105. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, Bagis T, Demircan S, Simsek E, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(2):177-82.
106. Knopp RH, Chapman M, Bergelin R, Wahl PW, Warth MR, Irvine S. Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*. 1980;3(3):416-20.
107. Koukkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol*. 1996;49(8):634-7.
108. Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Ayvaz G, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008;25(12):1406-11.
109. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*. 1985;34(4):380-9.
110. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1717-23.

111. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):568-73.
112. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 1993;264(1 Pt 1):E60-7.
113. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007;116(1):32-8.
114. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1387-97.
115. Browning LM, Jebb SA. Nutritional influences on inflammation and type 2 diabetes risk. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(1):45-54.
116. Deans KA, Sattar N. «Anti-inflammatory» drugs and their effects on type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(1):18-27.
117. Sriharan M, Reichelt AJ, Opperman MLR, Duncan BB, Mengue SS, Crook MA, et al. Total sialic acid and associated elements of the metabolic syndrome in women with and without previous gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1331-5.
118. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Banacher-Todesca D, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1721-7.
119. Kim C, Cheng YJ, Beckles GL. Inflammation among women with a history of gestational diabetes mellitus and diagnosed diabetes in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1386-8.
120. Guidelines C to RIPW, Board F and N, Families B on C, Youth and, Medicine I of, Education D of B and SS and, Council NR. Weight Gain During Pregnancy:: Reexamining the Guidelines. National Academies Press; 2009. 868 p.

121. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006;55(3):792-7.
122. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1053-8.
123. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-8.
124. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1971-7.
125. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA J Am Med Assoc*. 1999;282(22):2131-5.
126. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9165):1649-52.
127. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):854-66.
128. Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:549748.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apreciada Sra/Srta.

Usted ha sido invitada a participar en un estudio de investigación que lleva por título **RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA Y LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**.

Este estudio será llevado a cabo en el Hospital Fundación Jiménez Díaz y Hospital Infanta Elena y por los investigadores Katty Manrique Franco, Cristina Martín Márquez, María de los Ángeles Gonzalo Redondo, Eva Cruces Vega y Adela Rovira Loscos.

Antes de confirmar su participación en este estudio de investigación es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio. Su decisión no influirá en su atención médica.

Procedimientos del estudio

El médico investigador valorará si es usted un candidato adecuado para el estudio, esta valoración se basa en factores clínicos. Una vez que haya otorgado su consentimiento y el médico investigador haya verificado que cumple los criterios para participar, se obtendrán datos de su historia clínica y de los resultados de las analíticas que se han solicitado durante su seguimiento en la consulta de Endocrinología.

Riesgos e inconvenientes

Su participación no conllevará la realización de exploraciones complementarias ni analíticas no habituales para su tratamiento y control.

Confidencialidad

Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre.

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, vinculándose a un código, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y sólo el equipo investigador conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no forme parte del equipo investigador, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente (Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999).

Preguntas/ Información

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, no dude en ponerse en contacto con: Katty Manrique Franco (manrique_fr@yahoo.es)

Nombre

Fecha

DNI

